INSULINRESISTENZ

---

von

Horst Kotlorz

aus Hindenburg O/S

1964

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538102_0023

Aus der II. Medizinischen Klinik der Städt.Krankenanstalten

N ü r n b e r g

(ehem.Direktor: Univ.Prof.Dr.med.F. MEYTHALER)

I N S U L I N R E S I S T E N Z

-.-

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität

zu

Erlangen - Nürnberg

Vorgelegt von

Horst K o t l o r z
aus Nürnberg

im Dezember 1963

Dekan: Prof. Dr. G. Theissing

Referent: Prof. Dr. F. Meythaler

Korreferent: Prof. Dr. N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 15.1.1964

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Inhaltsangabe

-.-.-.-.-.-.-

I. Historischer Überblick über die Insulinresistenz

II. Mitteilung zweier insulinresistenter Fälle

III. Therapie der Insulinresistenz

IV. Diskussion und Zusammenfassung

Auch heute - über 60 Jahre nach der bahnbrechenden Entdeckung von Mehring und Minkowski und 40 Jahre nach der Gewinnung des Insulins durch Banting und Best - sehen wir uns immer noch in der Therapie des Diabetes mellitus vor Probleme gestellt, die wir oft nicht imstande sind zu durchforschen und deren negative Auswirkung sich in der dekompensierten Kohlenhydrat-Stoffwechsellage wiederspiegelt.

Nach den Experimenten der Naunyn-Klinik sollte der Diabetes seine organische Lokalisation in der Funktionsstörung des Pankreas haben, was auch 20 Jahre später mit der Einführung des Insulins in der Therapie der Zuckerkrankheit seine Bestätigung finden sollte. Alsbald erwies sich jedoch, dass dieses Hormon seine Wirkung im gestörten Zuckerstoffwechsel nicht immer entfalten kann.

Wie bei anderen Erkrankungen so auch beim Diabetes, sah man sich dazu veranlasst, diesen Krankheitsbegriff nicht nur im Sinne der Organpathologie von seiten örtlicher Veränderungen oder Funktionsstörungen zu betrachten, sondern man musste auch in diesem Falle an das die Medizin allmählich beherrschende Prinzip denken, dass auch der Diabetes eine Erkrankung darstellt, die den Regulationsvorgängen des gesamten Organismus unterworfen ist. Wohl nicht zuletzt hat das Phänomen der Insulinresistenz dazu beigetragen.

Bald, nachdem das Insulin zur Behandlung des Diabetes mellitus eingeführt worden war, wurde von einigen Seiten darauf hingewiesen, dass die Wirkung des Insulins nicht in jedem Falle zuverlässig oder gar gesetzmässig sei, denn diese zu erwartende Wirkung trat nicht in allen Fällen ein. Und bald schon kamen Mitteilungen heraus, die von Insulinresistenz berichteten.

Wohl eine der ersten Mitteilungen über das refraktäre Verhalten gegenüber exogenem Insulin bei Diabetes mellitus stammt von W. F a l t a. Sie betraf einen 42-jährigen Patienten mit hereditär belastetem, rasch fortschreitendem Diabetes mellitus, welcher auch mit zu dieser Zeit so hohen Insulindosen wie 150 E nicht zu beeinflussen war. Die Wirkungslosigkeit dokumentierte sich in den hohen BZ- und HZ-Werten. Selbst

die Verabreichung von 20 E i.v. brachte nur einen vorübergehenden, kurzfristigen BZ-Sturz, der jedoch 3-4 Stunden später, wie der Autor angibt,

"von einer Gegenwirkung überkompensiert wurde."

Das Präparat konnte nicht Schuld tragen, da es bei einem anderen Patienten bei gleichen Bedingungen die volle Wirkung entfaltete. Klinisch wurde bei dem Patienten ausserdem ein herabgesetzter Grundumsatz, ausgeprägte Adipositas und eine winzige Sella turcica festgestellt.

Diese Anomalien, sowie die zur gleichen Zeit veröffentlichten ähnlichen Beobachtungen von J a k s c h bei einem Patienten mit Fettsucht und P o l l a k bei einem Patienten mit leichtem Hyperthyreoidismus veranlasste F a l t a zu kritischer Analysierung dieser insulinresistenten KH-Stoffwechselstörung.

Es wird betont, dass bei diesem Kranken die diabetische Stoffwechselstörung möglicherweise nicht auf einer Insuffizienz der Insulin-Produktion beruht, sondern dass eine normale Menge von Insulin vom Inselorgan erzeugt wird, dieses aber nicht zur Wirksamkeit gelangt, und dass es sich wohl nicht um einen pankreatogenen Diabetes handelt, sondern dass vielmehr die Stoffwechselstörung durch andere Ursachen ausgelöst wird.

Im deutschen Schrifttum wird ebenfalls im Jahre 1924 von M a h l e r und P a s t e r n y die Krankengeschichte einer 32-jährigen Patientin veröffentlicht, deren Diabetes selbst auf grosse Dosen Insulin refraktär blieb. Die Kranke hatte ausserdem einen Hypophysen-Tumor, eine Struma und litt an Amenorrhoe. Es bestand also eine multiglanduläre Erkrankung.

1925 veröffentlichte S t r a u s s eine Mitteilung über Insulinresistenz, die ebenfalls nur auf einen Fall begrenzt war. Der 56-jährige, familiär diabetisch belastete Patient war bereits 25 Jahre zuckerkrank. Beachtenswert war ein beiderseitiger Exophthalmus und eine schwere Arteriosklerose. Eine Dosis von 60 E/d konnte B- und HZ nicht beeinflussen.

Dagegen wurde eine Zuckerfreiheit während eines eintägigen Fiebers nach Salvarsan-Injektion, worüber bereits C h a r l t o n bei seinem tuberculös-luetischen Patienten ein Jahr früher berichtet hatte, erzielt.

Selbst an Gemüse-Eiertagen konnte eine bessere KH-Stoffwechsellage erreicht werden. S t r a u s s meint, dass für die Deutung des Falles einerseits Beachtung verdient, dass es sich um eine ausgesprochene Arteriosklerose handelte, durch deren Vorliegen der Diabetes nach F a l t a schwierig mit Insulin zu beeinflussen ist, andererseits ist auch der Exophthalmus bei Insulinresistenz, wie aus der Beobachtung P o l l a k s hervorgeht, von Bedeutung. S t r a u s s meint, dass aus derartigen Beobachtungen zu schliessen wäre, dass beim Zustandekommen der diabetischen Glykosurie bestimmte endokrine Faktoren eine Rolle spielen. Zugleich erwähnt er, dass u.a. an den Antagonismus des Adrenalins zum Insulin gedacht werden müsste, und möglicherweise könnte auch dem Hypophysensekret ein gewisser Einfluss auf die Insulinwirkung zugeschrieben werden, wenn man die von B u r n beschriebene Abschwächung der Insulinwirkung durch Pituitrin wahrnimmt. Ein solcher Antagonismus zwischen Insulin und Hypophysenpräparaten wurde auch von J o a c h i m o g l u und M e t z im Kaninchenexperiment gefunden, wenn die Präparate zu verschiedenen Zeiten verabreicht wurden. Bei gleichzeitiger subcutaner Injektion beider Präparate konnte ein solcher Effekt sowohl im Tierexperiment als auch am Menschen nicht erreicht werden. Diese Beobachtungen sollen ebenfalls auf die Möglichkeit endokriner Gegenwirkungen gegenüber Insulin hinweisen.

Interessanterweise erzielte in den Fällen S t r a u s s und F a l t a s die Einschränkung der Eiweiss- und KH einen grösseren Effekt als die Insulinbehandlung, der grösste Effekt wurde jedoch durch Fieberwirkung erzeugt.

Nicht ohne Bedeutung ist auch die Mitteilung von S t r a u s s über einen 2. Fall, bei welchem die Wirkungsgrösse des Insulins im Laufe eines Jahres erheblich abgenommen hat. In dem vorliegenden Fall, bei welchem die verschiedenen Insulin-Präparate angewandt worden waren, sieht der Autor die begrenzte Wirkung des Insulins in dem natürlichen

Fortschreiten des Krankheitsprozesses. Nach diesen Beobachtungen, die auch von N o o r d e n und I s a a k gemacht worden waren, wird bei bestimmten Graden der Verschlechterung der Stoffwechsellage die Insulinwirkung herabgesetzt.

S t r a u s s meint jedoch, dass selbst bei Ausserachtlassung dieser insulinresistenten Fälle bei der Therapie des Diabetes zu sehen ist, dass die einzelnen Patienten auf das Insulin nicht gleichartig reagieren. Daraus wäre auch zu entnehmen, dass man keine "mathematischen Formeln" zwischen der anzuwendenden Dosis und der zu erwartenden Wirkungsgrösse aufstellen kann. Dies geht schon daraus hervor, dass die einzelnen angewandten Insulin-Präparate nicht völlig gleichwertig sind. Er neigt jedoch, wie N o o r d e n und I s a a k zu der Ansicht, die die Erfahrung machten, dass Patienten zu bestimmten Zeiten stärker vom Insulin zu beeinflussen sind, als zu anderen Zeiten, dass also oft in solchen Fällen nur eine relative oder temporäre Resistenz gegen das Insulin besteht. Es trifft sich jedoch auch, dass trotz Anwendung von verschiedenen Insulin-Präparaten nur ein relativ geringer Effekt erreicht wird, dass also die Insulinwirkung, wie S t r a u s s folgert: "von einem bestimmten Punkte ab gebremst wird."

Diese gleiche Ansicht wird von P r i e s e l und W a g n e r (1925) geteilt, jedoch meinen sie, dass durch den Chargenwechsel des gleichen Präparates oder durch Verwendung eines anderen Insulin-Präparates die therapeutische Wirkung erheblich gesteigert werden kann. Ihre Erfahrungen beziehen sich auf 3 Insulin-Präparate: Chemosan - Phiag und Wellcome.

Die Anwendung dieser Präparate erfolgte an diabetischen Kindern und wurde durch Experimente an Tieren ergänzt.

Im Anschluss an eine Komabehandlung benötigte ein 13-jähriges Kind 150 E Insulin-Chemosan täglich und schied dabei 10-20 g Zucker im Harn aus. Durch den Chargenwechsel des gleichen Präparates wurde es plötzlich hypoglykämisch. Im Anschluss daran konnte die Insulindosis von 150 auf 60 E reduziert werden, wobei der BZ von 300 mg% auf fast normale Werte sank. Es wurde noch ein zweiter ähnlicher Fall geschildert,

bei dem das Insulin-Phiag wirkungslos blieb und das Kind aus dem praekomatösen Zustand nach Verabreichung von Insulin- Wellcome gerissen werden konnte. In Tierexperimenten an Kaninchen konnte am BZ-Spiegel und am Eintritt von Krämpfen nach Verabreichung von 3 E Insulin gezeigt werden, dass sowohl das Insulin-Phiag, wie auch das Insulin-Wellcome die gleiche Wirkung ausüben. Daraus schliessen die Autoren, "dass bei verschiedenen Menschen fliessende Übergänge von völliger Unwirksamkeit bis zur gleichen Wirksamkeit bei Verwendung von gewissen, klinisch unsicher, aber im Tierexperiment gleich wirksam gefundenen Präparaten bestehen."

Für unwahrscheinlich halten die Autoren, dass dem Insulin antigene Eigenschaften innewohnen könnten, die den Organismus zur Erzeugung von Antikörpern, zum Abbau des exogenen Insulins befähigen. Da keine Unterschiede der Intracutanempfindlichkeit bei behandelten und nicht behandelten Kindern auf diese Insulin-Präparate zu sehen war, wurde gefolgert, dass im Serum keine Präcipitine vorhanden sein konnten.

Die unterschiedliche klinische Wirkungsstärke der verschiedenen Präparate wird auf die Möglichkeit bezogen, dass ihnen gewisse Begleitsubstanzen anhaften, die der BZ-Senkung entgegenwirken. Die BZ-Senkung im Tierexperiment stellt noch keine Sicherheit für den therapeutischen Effekt am Diabetiker dar, vielmehr halten die Autoren die Standardisierung der Präparate erst dann für zweckmässig, wenn sie zuvor an Diabetikern, vor allem am schwer diabetischen Kind eingehend erprobt worden sind.

Das grösste Mass für die Wirksamkeit eines Insulin-Präparates sollen die BZ-Nüchternwerte darstellen. In der Stellungnahme zum Resistenzproblem äussern sich die Autoren dahingehend, dass es lediglich nur scheinbar insulinresistente Fälle gibt. Eine echte Resistenz wird abgelehnt und vielmehr von einer individuellen Un- oder Unterempfindlichkeit gegen das angewandte Insulin gesprochen. Ein Präparat- oder Chargenwechsel soll in solchen Fällen immer diese Resistenz durchbrechen können.

Der gleichen Ansicht ist E s c u d e r o (1925), welcher meint, dass es sich in den Fällen, in welchen ein refraktäres Insulinverhalten vorzuliegen scheint, entweder um eine ungeeignete Zusammensetzung der Nahrung

(zuviel Eiweiss), um eine ungeeignete Insulinverteilung auf den Tag oder auch um ein Hinzutreten anderer Krankheiten physischer oder psychischer Natur handelt.

Gegenüber den Ausführungen von S t r au s s und F a l t a, dass eine Arteriosklerose ein erhebliches Erschwernis für die Insulinwirkung sei, spricht A r n e t h (1925) demgegenüber von einem alten Patienten mit einer frischen einseitigen apoplektischen Lähmung als Folge einer ausgeprägten Arteriosklerose, bei dem 60 % Zucker eine erhebliche Acetonreaktion und ein unmittelbar einsetzendes Koma zustande kam, es konnte jedoch durch mehrere 100 E Insulin eine Zuckerfreiheit erreicht werden. Gleichzeitig ging die Lähmung fast vollkommen zurück.

Gegenübergestellt wird ein Patient mittleren Alters, bei dem der Diabetes erst seit kürzerer Zeit bestand und der in einem Komazustand eingeliefert wurde. Obwohl die Zuckerwerte anfangs von 3.2 % auf hohe subcutane und i.v. Insulingaben (mehrere 100 E) auf unter 1 % zurückgingen und obwohl die anfangs starke Acetonreaktion nur noch schwach positiv ausfiel, nahm das Koma einen letalen Verlauf. Fälle, die anfangs auf Insulin tadellos reagierten, dann aber auch bei Steigerung der Dosis selbst nach Reduzierung der Kohlenhydrate fast nicht mehr ansprachen, wurden von A r n e t h ebenfalls öfter beobachtet. Nach einer längeren Pause bei strengerer Diät zeigt sich das Insulin dann wieder wirksamer. Durch die Kombination von Insulin und Opiumtinktur konnte die Wirkung des Insulins stark unterstützt werden, so dass es gelang, die letzten Reste von Zucker und Aceton bei mittleren KH-Gaben zu beseitigen.

A r n e t h sieht in dieser Kombination einen die Insulinresistenz durchbrechenden Mechanismus.

1925 konnten U m b e r und R o s e n b e r g bei 300 insulinbehandelten Fällen 23 insulinresistente beobachten, von denen allerdings 13 dem renalen Diabetes zugehörten. In der Auseinandersetzung mit dem extrainsulären Diabetes versuchten R o s e n b e r g und M e y e r für sie gewisse Kriterien zu finden. So soll sich dieser kennzeichnen durch:
1.) paradoxen Charakter der Glykosurie
2.) refraktäres Verhalten gegenüber Insulin

3.) einen relativ gutartigen Charakter der Stoffwechselstörung, insbesondere das Fehlen jeder Progredienz.

Die Glykosurie kommt hier nicht durch einen Mangel an Insulin zustande, sondern, wie R o s e n b e r g meint, dadurch, dass hier vielmehr der KH-Stoffwechsel an einem anderen Punkt gestört sein muss, wobei er an zentrale Störungen in den Stoffwechselzentren des Zwischenhirns oder an Störungen anderer in den KH-Stoffwechsel eingreifender inkretorischer Drüsen denkt. In dieser Hinsicht wurde besonders der in vielen Fällen nachweisbare polyglanduläre Charakter der Erkrankung bei den insulinrefraktären Fällen betont, auf den auch F a l t a bereits hingewiesen hat.

Hier wurden vom Verfasser 3 eigene Fälle eingegliedert, bei denen es sich um einen Diabetes mellitus im Anschluss an eine Encephalitis lethargica, einen vorübergehenden künstlichen Hyperthyreoidismus, der bei einer Patientin mit Myxoedem und einem erniedrigten Grundumsatz von 40 % erzeugt wurde, sowie einen 3. Fall, der anfangs gut auf Insulin reagierte und bei dem eine Resistenz nach Entfernung eines vereiterten Hodens auftrat. Etwa 3 Wochen nach der Entfernung des Hodens stellte sich allmählich die alte, leichte, auf Insulin gut ansprechende Stoffwechselstörung wieder her. Die Ursache des extrainsulären Diabetes lag also in der Erkrankung der cerebralen Stoffwechselzentren, in vorübergehendem künstlichem Hyperthyreoidismus oder in einer vorübergehenden Hypofunktion des Hodens.

Zu dieser Zeit schlägt bereits von J a k s c h vor, den pankreatogenen Diabetes vom polyglandulären scharf zu trennen, da letzterer insulinresistent sei. Seines Erachtens nach eignet sich nur der reine Pankreasdiabetes für die Insulinbehandlung.

Von T s c h e r n i n g (1925) liegt wohl der erste Autopsiebefund eines resistenten Diabetikers vor. Hier handelte es sich um eine 31-jährige Patientin, die 1 Monat nach der Entbindung an den Symptomen einer Gallenkolik erkrankte. 2 Wochen später erfolgte wegen des hochfieberhaften Zustandes sowie einer ausgeprägten Resistenz im Bereich der Milzgegend die stationäre Aufnahme. Gleichzeitig konnte ein Diabetes festgestellt werden, bei dem der BZ 0.18 % und der HZ 3 % betrug. In den

ersten 5 Tagen war auf die tägliche Dosis von 2 x 30 E Insulin eine gute Ansprechbarkeit der KH-Stoffwechselstörung zu sehen, der HZ ging dabei auf 0.9 % zurück. Am 6. Tage verfiel die Patientin in ein diabetisches Koma, aus dem sich auch nach Verabreichung von 30 E Insulin i.v. nicht gerettet werden konnte. Während des ganzen stationären Aufenthaltes konnten im Urin Colibakterien nachgewiesen werden.

Die Obduktion ergab eine ausgedehnte Pankreas-Corpus- und Schwanznekrose sowie Mazeration des Pankreas-Kopfes. Die Leber war sehr glykogenarm, zeigte zentrale Fettinfiltrationen und geringe braune Atrophie. Ausserdem bestand eine ausgeprägte Fettgewebsnekrose des Netzes. T s c h e r n i n g führt diese beschriebenen Veränderungen sowie die Insulinresistenz auf eine Coliinfektion zurück und zitiert einen gleichen Fall von H o l t e n, der im Jahre 1924 einen Fall von Pankreasnekrose und Insulinresistenz bei Coliinfektion beschrieb. Der Verfasser berichtet noch über einen 2. Diabetiker, bei dem es im Anschluss an eine Lungen-Tbc zu einer caseösen Einschmelzung der Bauchspeicheldrüse kam und der ebenfalls auf eine tägliche Dosis von 3 x 30 E Insulin keine Reaktion zeigte.

In der Folgezeit erschien ein umfangreiches Schrifttum, das sich mit dem Problem der Insulinresistenz befasste. Es wurden viele Definitionen geprägt, die den Begriff Insulinresistenz nach Ursache und Bedeutung klar umschreiben sollten, wobei sich zeigte, dass die einzelnen Anschauungen recht verschieden waren.

So konnten die Ursachen, die die Insulinwirkung beim Diabetiker herabsetzen oder aufheben, in gewissem Masse erkannt werden. Es fehlte jedoch eine Übereinstimmung in der Einordnung und überhaupt in der Möglichkeit des Auftretens einer echten Insulinresistenz.

So unterschied z.B. im Jahr 1926 F r a n k insulinresistente "Phasen" und insulinresistente "Formen".

Solch eine insulinresistente Phase kann z.B. in der chronischen Acidose stärkeren Grades auftreten, wo das Glukoseäquivalent im ungünstigen Sinne verschoben wurde. Wenn also normalerweise 1 E Insulin etwa 1.5 g Traubenzucker und bei erhöhter KH-Belastung bis zu 2 g für den Stoffwechsel nutz-

bar macht, so kann bereits bei fortgeschrittener Erkrankung ersichtlich werden, dass für jedes Gramm Traubenzucker schon 1 E Insulin verwendet werden kann. Eine ungünstige Verschiebung des Glukoseäquivalents machte sich insbesondere im fortgeschrittenen Koma und beim Dazutreten einer Infektion bemerkbar. Hier wird das Glukoseäquivalent auf 0.5 g und noch tiefere Werte gesenkt. In Bezug auf die Infektion beim Diabetes und die hierbei auftretende herabesetzte KH-Toleranz meint F r a n k, dass der infizierte Organismus nicht nur deswegen mehr Insulin braucht, weil die Infektion die Stoffwechsellage verschlechtert, sondern weil der Infekt den Wirkungswert des Insulins erheblich reduziert. Dies prägt sich auch in seinem Satz aus, indem er meint, die Verschlimmerung, die der Diabetes unter Einfluss der Infektion erfährt:
".... beruhe nicht so sehr auf einer Schädigung des Inselapparates, als vielmehr auf einer Abschwächung des Eigeninsulins." Dabei denkt F r a n k , dass das Insulin entweder durch die Bakterientoxine geschädigt werden könnte, oder auch, dass diese Toxine das Wirksamwerden des Insulins ungünstig beeinflussen.

Auch R a d v a n (1936) führt die Insulinresistenz, die infolge von Infektion, Leberkrankheiten oder innersekretorischen Störungen auftritt, auf 2 Gründe zurück, nämlich die Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellage und die Abnahme der Wirksamkeit des Insulins.
Zur Behandlung der Infektion schlägt er deswegen hohe Insulingaben und häufige Kontrolle des BZ vor.

F r a n k unterscheidet von der selten vorkommenden "echten" eine "scheinbare" Insulinresistenz, wobei die letztere ihren besonderen Ausdruck bei dem renalen Diabetes findet. Hier besteht eine Anomalie, die unabhängig von der KH-Stoffwechselstörung ist, so dass die Insulinwirkung im Grunde genommen die gleiche wie beim Gesunden ist. Ebenso wie bei dem Gesunden kann hier mit Hilfe des Insulins die Hyperglykämie nach KH-Zufuhr vermindert werden, so dass es zu normalen oder sehr niedrigen BZ-Werten kommt, wobei die Zuckerausscheidung im Harn jedoch weiter besteht. Man kann also keinen Einfluss des Insulins auf den HZ erwarten.

Dass ein Diabetes renalis nicht als insulinresistent zu bezeichnen ist, wie es von Seiten mancher Autoren z.B. U m b e r und R o s e n b e r g

und T h a n n h a u s e r geschah, wird ebenfalls mit Nachdruck von H e r b s t (1937) betont. An Hand von 3 Fällen mit Diabetes renalis ist ersichtlich, dass sich dieser dem Insulin gegenüber genauso verhält, wie der BZ beim gesunden Menschen. Bei guter Verteilung der Insulingaben auf den Tag und entsprechender Kohlenhydrateinschränkung kann somit bei diesem Typ von Diabetes der BZ und die Zuckerausscheidung im Harn im gleichen Masse wie beim Gesunden beeinflusst werden. Der dennoch vorhandene Zucker im Harn ist ein Zeichen der niedrigen Nierenschwelle und nicht der verminderten Insulinwirkung. Auch das Argument, dass beim Diabetes renalis zur Blutzuckersenkung oft grössere Insulindosen benötigt werden als bei einem hyperglykämischen Diabetes, stellt für den renalen Diabetes keine pathognomonische Eigenart dar, sondern illustriert die schon von R a d o s l a v betonte Gesetzmässigkeit der Insulinwirkung, aus der hervorgeht, dass die Wirkung des Insulins von der Höhe des BZ abhängt. Je höher der BZ, umso stärker die Senkung, die durch die gleiche Anzahl von Insulin-E herbeigeführt wird. man kann somit also fast von einer Proportionalität zwischen BZ-Höhe und Insulinwirkung sprechen. Daraus geht weiter hervor, dass bei sehr niedrigen BZ-Werten ein verhältnismässig hohes Insulinquantum verwendet werden muss, um diesen an sich schon niedrigen Wert noch tiefer zu drücken. Nicht zu vergessen ist auch, dass bei einer bestimmten BZ-Höhe die Gegenregulation des Hypophysen-Adrenalinsystems in Erscheinung tritt und die eine weitere BZ-Senkung verhindert.

Wie tief die Sekretionsschwelle beim renalen Diabetes für Glukose liegen kann, ergibt sich aus den mitgeteilten Fällen von S t a u b und M a t t h e s. Obwohl hier in einem Fall der BZ -Spiegel bis auf 0.043 % und im anderen auf 0.05 % gesenkt wurde, bestand die Zuckerausscheidung unverändert fort. Es kann somit gesagt werden, dass der renale Diabetes ebenso empfindlich ist wie der normale Organismus. Der Insulin-Effekt wirkt sich jedoch nicht in einer Beseitigung des HZ aus, da dieser Mechanismus, der eine Zuckerausscheidung durch die Niere unterhalb des physiologischen Schwellenwertes erlaubt, von Insulin nicht beeinflusst werden kann. Von einer "echten" Insulinresistenz spricht F r a n k nur dann, wenn die "Resistenz des Harnzuckers auf der mangelnden Beeinflussbarkeit des pathologisch hohen Nüchternblutzuckers und des abnormen Verlaufes der

BZ-Kurve nach Amylaceenbelastung beruht."

Seines Erachtens nach ist die Insulinresistenz nicht so eine Seltenheit, wie das aus den bisherigen Mitteilungen hervorzugehen scheint. Hier berichtet der Autor über 3 eigene Fälle, bei denen durch fortlaufende Parallelbestimmungen des H- und BZ ein fast vollständiges Versagen des Insulins festgestellt wurde. Auf die Insulinresistenz wurde bei diesen auf Grund des Nüchternversuches geschlossen. In 2 Fällen handelte es sich um Neurastheniker und Neuropathen. Bei dem 3. Fall betrug das Glukoseäquivalent 0.2. In allen Fällen konnte festgestellt werden, dass das Insulin nur einen geringen Effekt auf den BZ ausübte und dass gleichzeitig eine sehr hohe Zuckerausscheidung bestand. F r a n k sieht in seinen Fällen eine besondere Diabetesform von nicht pankreatischer Genese und empfiehlt, diesen Typus als "neurorenalen Diabetes" zu bezeichnen, der dann vorliegen soll, wenn bei einer gesteigerten Zuckerbildung gleichzeitig eine abnorme Durchlässigkeit der Niere für Zucker besteht.

Im Jahre 1926 versuchen R o s e n t h a l und B e h r e n d t die Ursachen der vorübergehend herabgesetzten Insulinempfindlichkeit, die während der akuten Infektion auftaucht und durch den erhöhten Insulinbedarf eine gewisse Insulinresistenz vortäuschen kann, zu finden. Thermische Schädigung, die durch das Fieber entstehen könnte, wurde wegen der Thermostabilität des Insulins abgelehnt. Auch der unmittelbaren Einwirkung von Toxinen wurde keine grössere Beachtung geschenkt, da P i p e r nachweisen konnte, dass selbst Fäulnisvorgänge keine Insulinunwirksamkeit herbeiführten. Die bekannte Tatsache, dass es in Fieberzuständen zu einer gesteigerten Mobilisation von Inkreten, z.B. des bekannten Insulin-Antagonisten Adrenalin, kommt, kann seines Erachtens nach im Infektstadium auch nicht die entscheidende Rolle spielen.

Gestützt auf die Untersuchungen von P f e i f f e r, der beim gesteigerten Gewebszerfall eine grössere Anreicherung des Blutes mit Peptidase beobachten konnte, versuchen die Autoren, an die Leukozyten und Organzellen fermentative Leistungen zu knüpfen, die eine Aufhebung der Insulinwirkung erreichen können, da auch die Nicht-Diabetiker bei ausgedehnten Eiterungsprozessen eine herabgesetzte Insulinempfindlichkeit aufweisen konnten.

Die Untersuchungen ergaben, dass die Insulinwirkung durch den Kontakt mit Eiter aufgehoben wird und dass sich dieser Prozess sehr rasch vollzieht. So konnte noch 100-fach verdünnter Eiter ihm zugesetzte 5 Insulineinheiten bereits nach 15 Minuten der Kontaktdauer unwirksam machen oder: 1 ccm frischer Eiter in 15 Minuten 500 Insulineinheiten. Dass hier nur fermentative Vorgänge und keine Absorption das Insulin unwirksam machen, wurde dadurch bestätigt, dass dem erhitzten Eiter zugefügtes Insulin noch nach 24-stündiger Kontaktdauer die Wirkung nicht einbüsste.

Die Übertragung dieser Laborexperimente auf die Vorgänge im Organismus setzt natürlich, wie auch der Verfasser meint, voraus, dass diese Leukozyten-Fermente nach dem Übertritt in den Kreislauf durch das Antitrypsin und Antipepsin nicht unwirksam gemacht werden. Aus diesem Grunde wurden weitere Untersuchungen über den Einfluss des Serums auf die Reaktion zwischen Insulin und Eiter angestellt, aus denen hervorging, dass der Zusatz von beispielsweise 5 ccm Serum zu 1 ccm 1:10 verdünntem Eiter die insulinzerstörende Kraft der Leukozyten nicht beseitigen konnte. Dass derartige Fermente ausser den Leukozyten auch anderen Organen während der Organautolyse innewohnen, konnte an Versuchen mit Leber-, Milz- und Nierenbrei bestätigt werden. Die Ursachen der Insulinresistenz bei der Infektion schildert der Autor infolgendem Satz:
"... dass den beim gesteigerten Zelluntergang mitwirkenden und freiwerdenden proteolytischen Zellfermenten ganz entsprechend wie den proteolytischen Fermenten des Verdauungskanals insulinzerstörende Eigenschaften zukommen."

Auch M i n k o w s k i vermutete, dass die bei Eiterung im Blut auftretenden proteolytischen Fermente das verabreichte Insulin unwirksam machen.

D e p i s c h und H a s e n ö h r l (1927) konnten später ebenfalls experimentell zeigen, dass Eiter eine insulinzerstörende Wirkung besitzt. Bei entsprechender vergleichender Versuchsanordnung konnten sie im Tierversuch den Beweis erbringen, dass das Serum eines insulinresistenten Diabetikers mit einem paranephritischen Abszess eine deutliche insulinabschwächende Wirkung besitzt. Die Mischung des Serums dieses Patienten mit Insulin wurde einem Kaninchen injiziert, wobei sich erwies, dass der BZ bei diesem weniger herabgesetzt wurde als bei einem Kontrollkaninchen,

das dieselbe Menge Insulin, mit menschlichem Normalserum versetzt, bekam. Auch diese Autoren bezogen die Insulinresistenz in jenem Falle auf das vermehrte Übertreten von Fermenten ins Blut.

Über den Zusammenhang von Resistenz und Infektion und den Wiedereintritt der normalen Insulinwirksamkeit nach Abklingen der schädigenden Noxe berichtet auch J o r n s (1927). Seine Beobachtung bezieht sich auf einen Diabetiker, bei dem die herabgesetzte Insulinwirkung durch das Vorliegen eines grossen Nackenkarbunkels bedingt war, und bei dem eine normale Insulinansprechbarkeit eintrat, nachdem der Infektherd chirurgisch beseitigt worden war. Die bereits von M i n k o w s k i, R o s e n t h a l, D e p i s c h und S e i t z festgestellte Tatsache über die insulinzerstörende Kraft der proteolytischen Fermente wird ebenfalls von J o r n s aufgegriffen. Da eine Trypsinlösung dem Leukozytenferment in der Wirkung gleichkommt, wurden vom Verfasser die Untersuchungen am Kaninchen mit Trypsin durchgeführt. Die Versuche mit Trypsinvorbehandlung ergaben eine deutliche Abschwächung des Insulin-Effektes. Bei gleichzeitiger Zufuhr von Alkalien und Trypsin wurde der insulinhemmende Effekt noch deutlicher. Dies geschieht, wie J o r n s meint, deswegen, weil das Wirkungsoptimum der tryptischen Fermente bei leicht alkalischer Reaktion liegt. Im Gegensatz dazu konnte bei einer experimentellen Acidose, die durch das Fasten der Tiere hervorgerufen wurde, trotz doppelter Vorbehandlung mit Trypsin kein hemmender Einfluss auf das Insulin erreicht werden. Durch Anwendung des Pepsins konnte dieser insulinhemmende Effekt, wie er nach Trypsinvorbehandlung auftrat, nicht beobachtet werden. J o r n s nimmt an, dass die Ursache darin liegt, dass das Pepsin seine Wirkung nur in saurem Reaktionsmilieu entfaltet, welches in diesem Grade im Tierexperiment nicht erzielt werden kann. Es besteht aber möglicherweise im diabetischen Koma, in welchem seines Erachtens nach die Insulinresistenz auf die insulinzerstörende Kraft des Pepsins zurückzuführen ist.

Dass das Blut eine Rolle in der Inaktivierung des Insulins spielt, wurde bereits von F a l t a, B o l l e r und U i b e r r a k auf Grund ihrer Transfusionsexperimente geäussert.
Sie injizierten gesunden oder normal insulinempfindlichen Diabetikern Insulin und konnten zeigen, dass das nach der Insulininjektion gewonnene

Blut hypoglykämisierende Eigenschaften besitzt. Bei schweren insulinresistenten Fällen wurde diese Wirkung vermisst. Die Autoren nehmen an, dass die Wirkung des Insulins in diesem Falle durch mehrere Gegenstoffe paralysiert wurde.

K a r e l i t z und Mitarbeiter machten die Feststellung, dass ein Gemenge von Blut und Insulin hemmend auf die Insulinhypoglykämie wirkt, wobei diabetisches Blut stärker hemmend wirkt als Normalblut und Blutzellen mehr die Insulinwirkung hemmen als Plasma.

Erwähnenswert sind hier die 1939 durchgeführten Experimente von B ü r g e r der den Nachweis erbringen konnte, dass menschliches und tierisches Blut Insulin zu zerstören vermögen. Dass die Insulinresistenz humoraler Natur sei, d.h. dass Stoffe mit kontrainsulärer Wirkung im Blut kreisen, wurde auch in den Transfusionsversuchen der F a l t a 'schen Schule nachgewiesen. Das Wesen dieser Stoffe wurde jedoch nicht erfasst, man vermutete lediglich das Vorhandensein von Stoffen aus der Schilddrüse, Nebennieren und Hypophyse.

Die Tatsache, dass die Insulinwirkung auf den KH-Stoffwechsel abhängig vom Applikationsort des Insulins ist, veranlasste auch K o h l zu der Vermutung, dass das in die Blutbahn injizierte Insulin durch das Blut selbst zerstört wird. Diese Eigenschaft des Blutes wurde insulinzerstörende Kraft genannt. In einem Blut-Insulingemisch trat beim gesunden Menschen die insulinzerstörende Kraft nach 20-24 Stunden in Erscheinung, wobei beim älteren Menschen das Insulin viel schneller zerstört wurde, als beim Jugendlichen. Für eine normale Inaktivierungszeit wurden die Leukozyten verantwortlich gemacht. So war z.B. das leukozytenreiche Blut eines Leukämiekranken imstande, das Insulin bereits nach 3-4 Stunden zu inaktivieren. Für den Fermentcharakter der insulinzerstörenden Kraft spricht die Tatsache, dass auf 56 Grad erhitztes Blut seine insulinzerstörende Kraft einbüsst.

An 30 Untersuchungsreihen von Zuckerkranken wurde erwiesen, dass der insulinzerstörende Effekt des Blutes wesentlich stärker ausgeprägt ist und bereits nach 9 Stunden der Kontaktdauer des Blut-Insulingemisches seine Wirkung entfaltet.

Im Gegensatz zu den Diabetikern zeigte sich, dass der pankreaslose, zuckerkranke Hund die insulinzerstörende Kraft wie ein gesunder Mensch, nicht wie ein Diabetiker entwickelt. Dies veranlasste B ü r g e r bereits im Jahre 1937 zu der Äusserung, dass die wesentlich beschleunigte Insulinzerstörung durch das Diabetikerblut im Gegensatz zu der des gesunden Blutes nicht nur für eine Minderproduktion des endogenen Insulins spricht, sondern auch für das Vorhandensein einer spezifischen Noxe im Diabetikerblut, die sich in Form einer gesteigerten Insulinzerstörung durch das Blut auswirkt.

Die Untersuchung dieses Phänomens bei anderen Krankheitszuständen wie beispielsweise Carcinom, Tuberkulose, Hypertonie, Schilddrüsen- und Nierenerkrankungen ergaben die gleichen Ergebnisse, wie bei den gesunden Menschen der entsprechenden Altersklasse.

Auch G a m b a s s i will die Ursachen der Insulinresistenz in hormonalen enzymatischen und immunbiologischen Faktoren sehen. Er prüft die bereits erwähnte Vermutung, dass die corpusculären Bestandteile des Blutes die Fähigkeit, Insulin zu inaktivieren besitzen, an Versuchspersonen, darunter Diabetiker, Leberkranke und Normale, aus. Bei 20 gesunden Versuchspersonen zeigte sich, dass 0.9 - 1.1 ccm von haemolysiertem Blutkörperchenbrei erforderlich waren, um 3 E Insulin zu inaktivieren.

Bei 22. Diabetikern genügten schon 0.3 - 0.7 ccm, um 3 E Insulin unwirksam zu machen.

Die Frage, was im Organismus mit dem eingeführten Insulin geschieht, und in welchen Organen es der Zerstörung unterliegt, wird in folgender Zeit immer häufiger von Autoren experimentell zu ergründen versucht.

Die Versuche von K e p i n o w, L e d e p t, P e t i t - D u t a i l l i s und H e y m a n n s ergaben, dass das i.v. eingeführte Insulin spätestens nach 15 Minuten aus dem Kreislauf verschwindet. Die Autoren vermuten, dass das Insulin aus dem Blut sehr rasch von KH-reichen Geweben wie Leber und Muskeln absorbiert wird. Auch die anschliessenden Untersuchungen von S c h m i d t und S s a a t s c h i a n (1930) sollten zeigen, dass das

Blut selbst keinen grösseren Einfluss auf die Inaktivierung des Insulins hat. Insulin mit Blut vermischt und im Brutschrank aufbewahrt, verliert nicht an Aktivität. An defibriniertem Blute wurde gezeigt, dass zugefügtes Insulin sich nicht mit den Formelementen verbindet, sondern vollkommen im Serum verbleibt. Daraus schlossen die Autoren, dass die Inaktivierung des Insulins ausserhalb des Kreislaufes in verschiedenen Organen stattfinden kann. Hier äussert S c h m i d t im Gegensatz zu K e p i n o w die Ansicht, dass dem Glykogenreichtum eines Organs keine grössere Bedeutung bei der Absorption des Insulins zuzuschreiben ist. An diesem Prozess sollen auch weniger glykogenreiche Organe teilnehmen. Seine Untersuchungenführte er an der tierischen Leber, Milz, Muskeln und Nieren durch. Jedes dieser Organe wurde zerkleinert, mit Insulin vermischt und bei einem PH-Wert von 7.5 eingestellt. Nach 3-stündigem Aufenthalt im Thermostat wurde dieses Gemisch filtriert und im Filtrat wurde biologisch die Menge des aktiven Insulins festgestellt. Aus den Ergebnissen ging hervor, dass am stärksten insulinzerstörend das Lebergewebe wirkte, Milz- und Nierengewebe zeigten eine wesentlich stärkere Wirkung als Muskelgewebe. Da die Inaktivierung auch durch Absorption der Zellelemente stattfinden konnte, wurde in einer neuen Versuchsreihe nur die Wirkung des Gewebesaftes auf das Insulin geprüft, wobei die gleiche inaktivierende Wirkung bestand. Daraus zieht S c h m i d t den Schluss, dass dieser Inaktivierungsprozess nur durch die in den Organen enthaltenen Fermente vollzogen wurde. Weiter konnte S c h m i d t zeigen, dass dieser inaktivierende Stoff thermolabil ist und dass er seine stärkste Wirkung bei PH 7.5 entwickelt, bei 60 Grad C wird er weitgehend zerstört und halbstündiges Kochen hebt seine insulinhemmende Kraft vollkommen auf.

Die Empfindlichkeit des Insulins gegenüber den proteolytischen Fermenten erbringt nach S c h m i d t den Beweis für die Eiweissnatur des Insulins. Ob die proteolytische Wirkung der Leberfermente gegenüber dem Insulin eine qualitative oder quantitative Besonderheit darstellen sollte, konnte S c h m i d t nicht sagen. Er nimmt jedoch an, dass die Leber zumindest z.T. dasjenige Organ ist, welches der Regulator für die Stimulierung des Insulins aus dem Pankreas ist. So soll die Leber einen Teil des über die Vena pankreatica duodenalis und Vena portae erhaltenen Insulins für den KH-Stoffwechsel verwenden, wobei eine nicht geringe Menge von Insulin durch die proteolytischen Fermente inaktiviert werden soll. Hier stützt sich S c h m i d t auf die Untersuchungen von A r b o r e l i u s und

A k e r r e n, welche erwiesen, dass das direkt in die Vena portae eingeführte Insulin weit weniger wirksam ist, als wenn es an einer anderen Stelle appliziert wurde und K e p i n o w und D u t a i l l i s zeigten, dass nach Ausschaltung der Leber durch Anlage einer Anastomose zwischen Vena cava inferior und Vena portae das in das Blut eingeführte Insulin langsamer verschwindet als bei normaler Leber, Da-raus entnahmen die Autoren, dass die Leber das in das Blut eingeführte Insulin abfängt und dass die anderen Organe dementsprechend weniger Insulin erhalten.

Hier wäre noch zu sagen, dass die Annahme S c h m i d t s, dass die Leber dasjenige Organ darstellen soll, welches die Ausschüttung des Insulins aus dem Pankreas reguliert, an Hand der zur gleichen Zeit eingehend durchgeführten Experimente von G r a f e und M e y t h a l e r nicht stichhaltig ist. Diese Autoren konnten nämlich den eindeutigen Beweis dafür erbringen, dass der BZ selbst der regulierende Mechanismus für die Insulin-Produktion ist. Durch die direkte Injektion von Zuckerlösung in die Arteria pankreaticoduodenalis konnten G r a f e und M e y t h a l e r sehen, dass die Insulinproduktion stark angeregt wurde, was sich in der anschliessenden Hypoglykämie äusserte.

S c h m i d t weist auch darauf hin, dass bei verschiedener Applikationsart des Insulins die Wirkung auf der BZ-Spiegel unterschiedlich ist. An den Tierversuchen wurde gezeigt, dass die i.v. Verabreichung von Insulin einen maximalen BZ-Sturz bewirkt und dass bereits 3 Stunden später eine Steigerung nicht selten über den Ausgangswert des BZ-Spiegels eintrat. Bei subcutaner Anwendung von Insulin konnte die maximale Insulinwirkung erst nach 1.5 bis 3 Stunden erreicht werden. Die Senkung des BZ jedoch hält hier wesentlich länger an. S c h m i d t will diese unterschiedliche Insulinwirkung mit der unterschiedlichen Zuführung des Insulins zu den Zellen erklären. So soll durch die i.v. Applikation eine schnelle Absorption des Insulins durch die Gewebe des Organismus stattfinden, wobei der grösste Teil in der Leber inaktiviert wird, und nur ein kleiner Teil kann an die spezifische Wirkungsstätte des Insulins - in das Muskelgewebe - gelangen. Seine Ansicht über das Wesen der Insulinresistenz ist deswegen weitgehend auf die proteolytische Wirkung der Fermente gestützt, was sich in folgendem Satz des Autors äussert:

"... dass einige Fälle von Diabetes, welche der Insulinbehandlung schwer zugängig sind, durch übermässigen Gehalt der proteolytischen Fermente in der Leber oder in anderen Geweben bedingt sind. In diesen Fällen kann das Insulin nicht an seinen Bestimmungsort, d.h. in die Muskeln gelangen, weil es unterwegs von den Geweben, welche es besonders stark inaktivieren, aufgefangen wird."

Dass die unterschiedliche Wirkung des Insulins, abhängig von der Applikationsart dessen, nicht nur durch die Absorption zu klären ist, wird eindeutig durch die Experimente von M e y t h a l e r und W o s s i d l o bewiesen. In den Untersuchungen über den Adrenalingehalt des Blutes bei BZ-Schwankungen konnten die Autoren an Hand der Gefässkontraktionen sehen, dass bereits in den ersten Minuten nach i.v. Injektion von Insulin der BZ-Abfall "gegenregulatorische Massnahmen" des sympatico-adrenalen Systems auslöste. Dies kommt auch in Tierexperimenten von S c h m i d t zum Ausdruck. Von 15 Kaninchen nämlich reagierte auf die Insulinzufuhr ~~Insulin~~ nur eines mit Krämpfen, während bei subcutaner Injektion von 18 Kaninchen 13 mit hypoglykämischen Krämpfen reagierten.

Auch das spricht für die Untersuchungen von M e y t h a l e r, da nach i.v. Insulinzufuhr der plötzlich sinkende BZ in grösserem Masse eine Gegenregulation auslöst, die ihren Ausdruck in der von C a n n o n beschriebenen "Notfallsfunktion" des Adrenalins findet.

Über die Beeinträchtigung des BZ-senkenden Insulin-Effektes durch Trypsin berichtet 1933 auch B u c k l e y. An Kaninchen konnte er feststellen, dass durch wiederholte Verabreichung von Trypsin ein BZ-Anstieg auftrat, der ausblieb, wenn das Trypsin durch Erhitzen teilweise inaktiviert wurde.

Von einem proteolytischen, insulinhemmenden Ferment spricht auch B l a c k. Auch er teilt mit, dass diese insulininaktivierende Wirkung vom Ph-Wert abhängig ist und dass sie durch 30 Min. langes Erhitzen auf 60 Grad aufgehoben wird. Auf Grund seiner Untersuchungen über die insulinzerstörende Wirkung von Serum, haemolysierten Erythrozyten und Gesamtblut konnte jedoch nicht auf eine grössere Zerstörung des Insulins im Diabetikerblut im Vergleich zu Normalem geschlossen werden.

Auch M i r s k y und K a h n untersuchten an verschiedenen Tiergeweben den Abbau des Insulins und stellten fest, dass sich dieser am stärksten in der Leber vollzieht. Sie vermuteten, dass es sich hier um ein Enzym handelt, das von ihnen als Insulinase bezeichnet wurde. Es erwies sich, dass dieser Insulinasegehalt der Leber Schwankungen unterworfen ist. Er nahm im Hungerstadium ab, um nach entsprechender Fütterung zur Norm anzusteigen und seine volle Aktivität zu entwickeln. Aus ihren Versuchen schliessen M i r s k y und K a h n , dass zwischen dem Insulingehalt des Pankreas und der Wirksamkeit der Leberinsulinase enge Beziehungen bestehen.

Später, im Jahre 1953, fertigt A r d y eine Versuchsreihe an 10 Gesunden, 10 Zuckerkranken, 6 Insulinresistenten und 4 besonders insulinempfindlichen Diabetikern an, um die Blutinsulinaseaktivität zu bestimmen. Dabei zeigt sich, dass sie in allen Untersuchungsgruppen gleich war und somit keine signifikanten Unterschiede feststellbar waren.

L a s c h und S c h n e i d e r vertreten 1959 ebenfalls die Ansicht, dass die hauptsächliche Ursache der Insulininaktivierung dem hohen Gehalt der Leber an Insulinase zuzuschreiben ist. Durch Einsatz von Insulinaseinhibitoren trat eine deutliche Besserung des Insulineffektes ein. Als solche Inhibitoren wurden von den Autoren verschiedene Polypeptidgruppen und antidiabetische Sulphonylharnstoffe angegeben.

Später erwähnt M i r s k y, dass die Wirkungseinschränkung der Insulinaseinhibitoren die Ursache für die Verschiedenheit der Diabetestypen besonders zwischen dem vorwiegend labilen, oft insulinresistenten Typ des jugendlichen Diabetes und dem oft erst beim Erwachsenen manifestierten Typ sei. Eine solche insulinaseinhibitorische Wirkung wird besonders den Tryptophanderivaten zugeschrieben, wobei eine Störung in der Synthese dieser ein Hindernis im intermediären Stoffwechsel darstellt.

Die Untersuchungen von K o h l über die Insulinzerstörungskraft des Blutes ergaben auch, dass diese bei allen Kranken mit Leberzirrhose in der Regel verzögert war. Dies veranlasste ihn zu der Annahme, dass die insulinzerstörende Kraft nicht nur als ein Faktor des Blutes zu betrachten ist, sondern möglicherweise auch des Gewebes, wobei das Leberparenchym als Bildungsstätte der insulinzerstörenden Kraft angesehen werden könnte.

Dies bestätigt auch G a m b a s s i in seinen Untersuchungen, der bei 18 von 20 Leberkranken eine ausgesprochene Herabsetzung der Fähigkeit des Blutes, Insulin zu inaktivieren, fand. Diese Erscheinung war am deutlichsten bei Leberzirrhose, wo bis zu 1.5 ccm Erythrozytenbrei notwendig waren, um 3 E Insulin unwirksam zu machen.

Ein umgekehrtes Verhalten zeigten 2 Fälle von subchronischer Hepatitis. Hier war die insulinzerstörende Kraft so gesteigert, dass bei einem bereits 0.4 bei dem anderen 0.7 ccm (bei gesunden Versuchspersonen 0.9 - 1.1 ccm) Erythrozytenbrei 3 Insulin-E inaktivierten.
Im Gegensatz zu den Ergebnissen von K o h l stellte G a m b a s s i fest, dass die stärkste Insulinhemmung im Blute jugendlicher Diabetiker vorhanden ist.

L o e w i stellt im Jahre 19?6 fest, dass die Eigenart des Diabetes darin liegt, dass die Glukose nicht in gleicher Menge, wie es im normalen Organismus der Fall ist, an die "Strukturen" fixiert wird. Deswegen kommt sie auch nicht mit den Fermenten in Kontakt und kann aus diesem Grunde nicht weiter verwertet werden. In seinen Experimenten konnte er zeigen, dass die Wirkung des Insulins darin besteht, dass sie die Strukturfixierung der Glukose fördert. An der Froschleber machte er die Beobachtung, dass bei ihrer Durchschwemmung von Na Cl Lösung und Serum von Nichtdiabetikern diesen zugesetzte Glukose von der Froschleber aufgenommen wurde, was nicht der Fall war, wenn die Leber mit Diabetikerserum durchströmt wurde. Daraus wurde geschlossen, dass das Diabetikerserum eine hemmende Eigenschaft hat, die die Glukoseaufnahme von der Leber unmöglich macht. Wurde Glukose Blutkörperchen im Plasma von Nichtdiabetikern angeboten, so wurde von diesen pro qcm ca 4.5 mg Glukose aufgenommen. Wurde diese jedoch den Erythrozyten im Diabetikerplasma angeboten, nahmen die Erythrozyten 30 % weniger auf.

Weitere Untersuchungen waren der Natur des Hemmstoffes gewidmet, wobei L o e w i die Feststellung treffen konnte, dass die Hemmung nicht von einem besonderen chemische-physikalischen Zustand des Plasmas abhängt, sondern mit Wahrscheinlichkeit einen "chemischen Bestandteil" des Diabetikerplasmas darstellt, der entweder nur bei Diabetikern auftritt oder eine wesentlich höhere Wirksamkeit als im Normalplasma innehat. Bei der Aufdeckung dieses Hemmstoffes dachte L o e w i auch an die antagonistische Wirkung des Adrenalins. Aus den Versuchen war ersichtlich, dass die Insulinwirkung durch die nachfolgende

Verabreichung von Adrenalin gehemmt wurde, was sich im BZ-Anstieg äusserte. Ein solches Plasma hemmte auch im In-Vitro-Versuch beträchtlich die Glukosefixation. Aus den In-Vitro-Versuchen wird auf Grund der Glukosefixation von L o e w i angenommen: "... dass zwischen Hemmungskörpermenge und BZ-Höhe ein causales Verhältnis besteht und dass der Hemmungskörper bzw. Insulin die BZ-Höhe bestimmt."

Im Anschluss daran teilen H ä u s l e r und H ö g l e r mit, dass das insulinresistente Verhalten nicht durch eine Besonderheit des Plasmas bedingt ist, da dieses in ihren Experimenten nicht das Ausmass der Glukosefixation an Erythrozyten hemmte.

Dagegen erwiesen sich jedoch die Erythrozyten von insulinresistenten Diabetikern für die die Glukosefixation fördernde Wirkung des Insulins als völlig unzugänglich. Diese Störung konnte durch wiederholtes Waschen der Erythrozyten beseitigt werden. Dies sollte ein Beweis dafür sein, dass beim insulinresistenten Diabetiker das injizierte Insulin in wirksamer Form und Menge kreist. Die Ursache des insulinresistenten Verhaltens soll demnach darin liegen, dass das Erfolgsorgan nicht für die Insulinwirkung zugängig ist, was sich auch in folgendem Satz der Autoren äussert:

"... wenn es erlaubt ist, vom Verhalten der Blutkörperchen auf das der Körperzellen zu schliessen, würde danach die Ursache des insulinresistenten Verhaltens ausschliesslich in der Unzulänglichkeit der Körperzellen für die Insulinwirkung liegen."

1933 will W a t s o n sogar eine insulinhemmende Substanz im Harn finden, die angeblich vom Blute durch die Niere ausgeschieden werden soll, über deren Natur der Verfasser jedoch keine genauen Angaben machen kann. Aus der Mitteilung geht hervor, dass wenn ein Gemisch von einigen ccm Harn und Insulin einer Temperatur von 37 Grad ausgesetzt wird, so hatte dieses danach keine Wirkung auf den BZ mehr. Demnach soll auch der Harn diabetischer Mütter die Insulinwirkung stärker herabsetzen als derjenige von normalen Personen.

Dass weiterhin auch der Cholesteringehalt des Serums in einer Beziehung

zur Insulinwirkung steht, wurde von einigen Autoren beobachtet und eingehender untersucht.

Als erste machten L a n g e und S c h o e n (1927) darauf aufmerksam, Sie konnten durch Vorbehandlung von Mäusen mit grösseren Cholesterinmengen, die in Form von subcutanen Injektionen oder durch Fütterung verabreicht wurden, eine erhöhte Resistenz gegen Insulin erzeugen.

Demgegenüber behauptet A r n d t das Gegenteil, indem er nach langfristiger Fütterung von Kaninchen mit Cholesterin keine Herabsetzung, sondern sogar eine Steigerung der Empfindlichkeit gegenüber Insulin feststellte.

Aber auch B e r t r a m nimmt an, dass oft die Hypercholesterinämie für die Insulinresistenz mancher jugendlicher Diabetiker verantwortlich sei und F e n z stellte an Hand von Versucher an 10 insulinempfindlichen und 10 insulinresistenten Patienten fest, dass bei Insulinempfindlichen unter Insulin-Therapie das Cholesterin von oft sehr erhöhten Werten zu normalen oder gar tiefen Werten absank, um im Insulin Auslassversuch der erneut auftretenden Stoffwechselstörung entsprechend wieder anzusteigen. Im Gegensatz dazu konnte bei den insulinresistenten Diabetikern, wo oft nur ein mässig erhöhter Cholesterinwert vorlag, dieser durch die Insulin-Therapie nicht beeinflusst werden, und bei stark insulinresistenten Diabetikern wurde sogar unter der Insulinisierung ein Anstieg dieser beobachtet. F e n z empfiehlt, den Cholesterinspiegel durch KH-reiche, fettarme Diät zu senken.

S c h m i t t m a n n vermutet sogar, dass Cholesterin die Wirkungsweise des Adrenalins und adrenalinähnlicher Körper beeinflusst und dass ein gewisser Parallelismus zwischen Adrenalin und Cholesterinspiegel besteht.

Auch K l e i n und H o l z e r bestätigen, dass der Diabetes, welcher mit hohem Cholesterinspiegel einhergeht, sich bisweilen resistent gegen hohe Insulindosen verhält.

R u s z n i a k betont wiederum, dass einerseits schwer acidotische Dia-

betiker hohe Cholesterinwerte aufweisen können, andererseits findet man jedoch auch in komatösen Zuständen einen niedrigen Cholesterinwert. Er konnte sogar oft die Erfahrung machen, dass bei Verschlechterung der Stoffwechsellage ein Sturz der Cholesterinwerte eintrat.

Auch W e r n e r meint, dass zwischen BZ und Cholesterinwert keine Parallele besteht.

L e w i n konnte ebenfalls beobachten, dass Kaninchen, die längere Zeit mit Cholesterinlösung gefüttert wurden und die einen hohen Cholesterinspiegel im Anschluss daran hatten, selbst nach Verabreichung grosser Insulinmengen keine hypoglykämischen Erscheinungen aufwiesen. Im Gegensatz dazu traten diese bei den Kontrolltieren auf. Dabei zeigte es sich, dass die gesteigerte Widerstandsfähigkeit der Kaninchen mit Hypercholesterinämie dem Insulin gegenüber nicht vom Ausbleiben der Hypoglykämie abhängt, da diese ebenfalls in gleichem Masse vorhanden war, wie bei den Kontrolltieren. Trotz dieser Hypoglykämie kam es bei den cholesterinämisierten Kaninchen jedoch nicht zu hypoglykämischen Krämpfen. Diese konnten auch dann nicht beobachtet werden, wenn grosse Insulingaben bereits längere Zeit nach Absetzen der Cholesterinfütterung und bei einem völlig normalen Cholesterinspiegel verabreicht wurden. Daraufhin nimmt L e w i n an, dass nicht nur eine Hypercholesterinämie zur Vorbeugung dieser hypoglykämischen Krämpfe führt, sondern auch der gesteigerte Gehalt des Cholesterins in den Geweben.

Der Autor neigt dazu, das Ausbleiben der hypoglykämischen Erscheinungen auf die entgiftende Eigenschaft des Cholesterins gegenüber toxischen Substanzen zu beziehen.

Es könnte auch möglich sein, dass die grössere Widerstandsfähigkeit der Diabetiker im vorgerückten Alter dem Insulin gegenüber von diesen Besonderheiten des Cholesterin-Stoffwechsels abhängt.

Dass während der diabetischen Acidose, insbesondere im Koma, die Insulinwirkung herabgesetzt ist, konnte bereits F r a n k erkennen. Später teilten auf Grund experimenteller Versuche S t e p p und S a u e r mit, dass das Insulin erst dann die Wirkung entfalten kann, wenn dasBlut weit-

gehend frei von Ketonkörpern ist. Nach ihnen kann somit jedes diabetische Koma insulinresistent sein, indem nämlich unverhältnismässig grosse Insulindosen zur Senkung des BZ benötigt werden.

Während B e r t r a m grundsätzlich die Acidose für die Insulinunwirksamkeit im Koma verantwortlich macht, was sich in seiner Feststellung äussert:
"Das Insulin verpufft sich an der Acidose",
und F i e l d geradezu in überzeugender Weise die Abhängigkeit der Insulinwirkung von der Acidose zeigen konnte, nehmen L a b b é und B o u l i n dazu eine völlig andere Stellung ein. An 3 Komfällen konnten sie die völlige Unwirksamkeit des Insulins sowohl auf den BZ-Spiegel wie auch auf die Alkalireserve beweisen. Die Annahme jedoch, dass für die Insulinresistenz die Acidose der ursächliche Faktor wäre, wurde von den Autoren abgelehnt. Einige Jahre später jedoch fand L a b b é an Diabetikern, die infolge eines Komas verstarben, bei der Sektion das Bild einer toxischen Hepatitis vor und ist geneigt, diese Schädigung der Leberzellen auf die Acetonkörper zurückzuführen.

G l a s s b e r g, S o m o g y i und T a u s s i g (1927) vermuten, dass das refraktäre Verhalten gegenüber Insulin im Koma nicht nur auf das Fehlen des Pankreashormons, sondern auch auf das Fehlen eines Muskelcofermentes zurückzuführen ist.

Eine ähnliche Ansicht vertritt auch L a w r e n c e, welcher glaubt, dass beim insulinrefraktären Verhalten das Insulin zwar die Neuformation von Glukose aus Eiweiss und Fett verhindere, aber nicht fähig ist, die Glykogenablagerung zu vollziehen. Wahrscheinlich ist dazu die Anwesenheit eines Cofermentes nötig.

T a u s s i g möchte dieses Muskelenzym näher präzisieren und meint, dass es sich hier wahrscheinlich um eine Phosphatase oder Glucomutin handelt.

Nach B ert r a m kann bei älteren Diabetikern, bevor es noch zu einer Ketonurie kommt, die Gewebsacidose die Insulinwirkung hemmen. Er hält auch die Alkalitherapie nur im schwereren Koma diabeticum für angebracht,

im Gegensatz zu H e r b s t , der diese Therapie grundsätzlich einleitet, um einer Insulinresistenz vorzubeugen oder diese schnell zu überwinden.

Auch R o s e n t h a l reiht in seine Klassifikation das Koma diabeticum in die vorübergehenden Perioden der Insulinresistenz ein, und sieht hier ebenfalls als Grund der Resistenz Veränderungen der Reaktion in den Geweben und eine gestörte Zuckerfixation.

Eingehende Relationen über dieses Problem stammen von T h a n n h a u s e r und F u l d (1933). An einer Patientin konnten sie eine eigenartige Wandlung vom Insulinmangelkoma bis zur Ausbildung eines insulinrefraktären Komas beobachten. Bei der ersten Klinkaufnahme der Patientin sprach sie glänzend auf Insulin an und hatte ein Glukoseäquivalent von 1 g KH auf 1 E Insulin. Sie konnte ohne Schwierigkeiten aus dem Koma gerettet werden. Während des 2. Klinikaufenthaltes konnten selbst so hohe Dosen wie 1050 E i.v. und 170 E subcutan den BZ nicht zum Absinken bringen. Die Acetonämie und Acetonurie erreichten excessiv hohe Werte und das Glukoseäquivalent lag beim Nullwert. Wenn das gewöhnliche diabetische Koma, also das Insulinmangelkoma, auf einer Pankreasinsuffizienz beruhen soll, so meint T h a n n h a u s e r, dass im Falle eines insulinrefraktären Komas der Angriffspunkt des Insulins vollständig gesperrt ist. Diese "Komaarten" sollen demnach, obwohl sie beide einen vollstandigen Zusammenbruch des intermediären Stoffwechsels mit Vergiftungserscheinungen aufweisen, durch einen unterschiedlichen Mechanismus zustandekommen. Aus der Tatsache allein jedoch, dass der Kranke aus dem komatösen Zustand durch die Insulintherapie nicht gerettet werden kann, ist noch nicht auf sein refraktäres Verhalten gegenüber diesem zu schliessen, wie dies von anderen Autoren besonders von L a b b é erklärt worden ist.

Nach T h a n n h a u s e r wird für die Bezeichnung "insulinrefraktäres Koma" gefordert, dass dieses durch fortlaufende BZ-Bestimmung unter Kontrolle gehalten wird, um zu beweisen, dass keine nennenswerte Wirkung des Insulins auftrat.

P o c z k a und S t e i g e r w a l d t (1935) wollen auf Grund ihrer umfangreichen Beobachtungen das Problem der Insulinresistenz mit dem hypochlorämischen Syndrom in Zusammenhang bringen. Ihres Erachtens nach

soll es besonders beim diabetischen Koma zutreffen, da hier besondere Störungen von Wasser- und Kochsalzstoffwechsel stattfinden. Sie konnten auch bei Nichtdiabetikern mit hypochlorämischem Syndrom eine Hyperglykämie feststellen, die als Ausdruck einer Hemmung des endogenen Insulins angesehen werden kann. Diese herabgesetzte Wirkung von exogenem und endogenem Insulin bei diesem Syndrom soll durch das Absinken des Kochsalzspiegels und nicht durch die Rest-N-Steigerung eintreten, wobei die Hemmung der Insulinwirkung über zentral-nervöse Vorgänge zustande kommen soll. Auf diese Weise versuchen sie auch die insulinrefraktäre Hyperglykämie von älteren Diabetikern mit Hypertonie zu erklären.

Auch E n g e l meint, dass dieser chloriprive Zustand im Praekoma und Koma diabeticum die Ursache der insulinresistenten Phase ist und empfiehlt deswegen eine fortlaufende Kontrolle der prozentualen Chlorausscheidung im Harn. Ausserdem fordert er, im Praekoma und ausgebildeten Koma ausser der Zufuhr von $NaHCO_3$-Lösung Infusionen mit hypertonischer NaCl-Lösung.

B e r t r a m meint, dass das Koma mit hochgradiger Kochsalzverarmung sehr einer Urämie ähnelt und atypisch verlaufen kann.

H i m s w o r t h meint, dass man im diabetischen Koma, wo noch nicht eine zu grosse Insulinresistenz besteht, grosse Mengen von Traubenzucker verabreichen kann, da, wie er glaubt, Diabetiker oft unter dem Reiz der KH-Zufuhr eine gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber dem Insulin entwickeln.

Dies wird später besonders von H o w a r d (1951) und seinen Mitarbeitern grundsätzlich abgelehnt, da hier eine grosse Gefahr besteht, die Insulinresistenz zu erzeugen, noch bevor Insulin überhaupt zur Wirkung kommen kann. Dies beruht darauf, dass beim Insulinmangel - der die häufigste Ursache des Komas ist - die erste Stufe des KH-Aufbaues, die Phosphorilierung, blockiert ist, wobei durch einen Glukoseüberschuss die Störung noch gesteigert wird. Ausserdem wirken hohe Zuckerkonzentrationen zusätzlich dehydrierend. Auch sie konnten eine rasche Besserung des

Komazustandes durch Kochsalz-Infusion bei gleichzeitiger Insulinisierung erhalten.

Auch C l a y und L a w r e n c e berichten 1935 über einen älteren Diabetiker mit perniciöser Anämie und Acidose, die selbst durch 960 E/d keine Besserung zeigte. Auch die Verabreichung von Kohlenhydraten blieb ohne Einfluss, so dass der Patient ad exitum kam. Die Autopsie konnte die Insulinresistenz nicht klären.

Die Verabreichung von Kohlenhydraten und so extrem hohen Insulindosen wie 7545 E in 45 Stunden konnte auch bei dem von R o s e und Mitarbeitern veröffentlichten Fall von Koma bei einem 9-jährigen Kinde den letalen Ausgang nicht verhindern. Die Sektion ergab hier eine schwere Parenchymdegeneration der Leber, die in diesem Falle als Ursachenfaktor angesehen werden kann, eine Tatsache, die bereits von T h a n n h a u s e r vermutet wurde.

Andererseits wird auch berichtet, dass die Insulinresistenz im Koma durch Verabreichung von hohen Insulindosen durchbrochen werden kann, wie das unter anderem in den Fällen von S c h m i d t , S t a h l e r , L e o n a r d s und M a r t i n mitgeteilt wird.

Hier trat nach Lösung der Insulinresistenz sogar eine plötzliche Hypoglykämie auf. S c h m i d t meint, dass diese hohen Insulindosen zur Durchbrechung der Insulinresistenz auch benötigt werden, um die gleichzeitig bestehende Gegenregulation zu beseitigen.

Dies würde auch mit K a t s c h übereinstimmen, welcher meint, dass die Bereitschaft zum Koma von mehreren hormonalen Faktoren abhängt.

T y l e r und B e i g e l m a n führen die Insulinresistenz beim diabetischen Koma auf das Fehlen bzw. auf die "Herabsetzung der Reizbarkeit der peripheren Gewebe" zurück, wodurch eine Verhinderung der Insulinwirkung auf den Glukosegehalt der Zelle zustandekommt.

G r a f e teilt die Ansicht, von S t e p p und S a u e r, indem er an eine Säurevergiftung denkt, die die Permeabilität der Zellen so

schädigt, dass nur sehr hohe Insulinkonzentrationen den Eintritt kleiner Mengen dieses Hormons in die Zellen ermöglichen. Möglich ist aber auch seiner Ansicht nach, dass die Acidose den Fermentmechanismus der Zellen so schwer schädigen kann, dass das Insulin nur bei Anwendung von sehr grossen Dosen zur Wirkung kommen kann.

Fast sämtliche Autoren sind sich bei der Betrachtung der Insulinresistenz im Koma darüber einig, dass diese eine vorübergehende Phase, kein Dauerzustand ist, und dass sie mit Beseitigung des Komazustandes in der Regel schwindet.

Dass eine intakte Leber auch ausschlaggebend für die Insulinwirkung ist, wurde sehr bald nach Einführung des Insulins erkannt. So ergaben die Autopsiebefunde verstorbener insulinresistenter Patienten, die nach H a u n z (1949) bei 57 Fällen lagen, hier jedoch nur in 8 Fällen verzeichnet sind, ausser solchen Veränderungen wie Pankreassteine mit Fibrose, Inselzellnekrose, Lungentuberkulose und Myocardschäden insbesondere Haemochromatose, Leberverfettung und Leberzirrhose.

Er selbst konnte bei einem 64-jährigen Mann in einem Zeitraum von 6 Jahren allmählich die Herabsetzung der Insulinwirkung, die signifikant war dadurch, dass anfangs 1 · E zur KH-Stoffwechselregulation ausreichten, die schliesslich jedoch mit einer täglichen Dosis von 600 E unbeeinflussbar war, beobachten. Zu Lebzeiten des Patienten konnten ausser dem Herzleiden und ausgeprägter generalisierter Arteriosklerose kein Anhaltspunkt für das unwirksame Insulinverhalten gefunden werden. Ein Myocardinfarkt war die Ursache des Todes. Das Sektionsergebnis lautete:
Starke Coronarsklerose, hochgradige Leberverfettung, Pankreasfibrose.

Auch R a d v a n machte die Beobachtung, dass häufig bei grossen Leberschädigungen wie verschiedene Ikterusformen und Leberzirrhose gleichfalls destruktive Veränderungen des Pankreasgewebes auftraten, die eine Einschränkung der Insulinproduktion bewirkten.

Dass Insulinresistenz mit einer Leberinfektion bzw. Leberschädigung einhergehen kann, wurde in der folgenden Zeit immer wieder von verschiedenen

Autoren betont. So konnte von C l a a r 1937 eine deutliche Insulinunempfindlichkeit bei einem 26-jährigen Mann, der eine Lebervergrösserung hatte, beobachten. Die hohe Insulindosis von 900 E zeigte keinen Einfluss auf BZ (300 mg%), HZ, Alkalireserve und Acidose.

In der Diabetikerstatistik der Jahre 1932-1950 von L ö h r fanden sich unter 1570 Fällen 17 Patienten mit Leberzirrhose.

Eine entgegengesetzte Stellung nimmt H e r b s t zu diesem Problem ein, indem er meint, dass die Insulinwirkung bei Leberkrankheiten sogar in gewissem Sinne verstärkt ist. Er meint, dass auch hier die alimentäre Hyperglykämie eine wesentliche Rolle spielt, da das funktionelle geschädigte Lebergewebe eine verminderte Fähigkeit zur Assimilation der ihr vom Darm zuströmenden KH zeigt. Der Broncediabetes bildet hier eine Ausnahme, der mit Pankreaszirrhose einhergeht, einen echten Mangeldiabetes darstellt und der häufig Insulinresistenz bewirkt.

Nach L o e w i soll die diabetische Stoffwechselstörung zum grössten Teil auf das Kreisen eines von der Leber produzierten Hemmstoffes, des sog. Glykämins, zurückzuführen sein, der die Zuckerfixation an die Erythrozyten und Gewebszellen beeinträchtigt und damit eine normale Zukkerverwertung verhindert.

Wie gross der Einfluss der Leber auf das endogene Insulin ist, konnten M e y t h a l e r und S t a h n k e bereits im Jahre 1930 in ihren Experimenten veranschaulichen. Durch die direkte Einleitung von venösem Pankreasblut in die Vena cava konnten sie nach vorheriger Anregung der Insulinsekretion niedrige BZ-Werte erreichen. Diese Untersuchungen wurden auch später nach Anwendung des readioaktiven Insulins von verschiedenen Autoren wie M o r t i m o r e, K a p l a n, M a d i s o n, R a h m a n und Mitarbeitern u.a. bestätigt, Es konnte gezeigt werden, dass durch eine einzige Leberpassage quantitativ 50 % der verabreichten Insulindosis von der Leber gebunden wurde.

Weitere Experimente M e y t h a l e r s galten den Auswirkungen auf die Leberzelle nach direktem Zustrom von Insulin. Um die Korrelation von Leber und Pankreas zu beweisen, führten M e y t h a l e r und G e r -

s t e n b e r g Experimente an Hunden in Form von Umleitungsvariationen wie Eck-Fistel, umgekehrte Eck-Fistel und differentierte Eck-Fistel durch und beobachteten dabei die Assimilations-vorgänge der Galaktose, die wie von den Autoren bewiesen wurde, vom Glykogengehalt der Leberzelle abhängig ist.

Nach Änderung der Insulinzufuhr zur Leber ergaben sich entsprechende Störungen in der Galaktoseassimilation. Die Folge war somit, dass die Galaktopexiekraft der insulinfreien, bzw. insulinverarmten Leber erheblich herabgesetzt war. Die insulinfreie Leber war nicht imstande, die im Darm resorbierte Galaktose zurückzuhalten. Somit ist die Behauptung von M e y t h a l e r, dass

> "immer die Stärke des Insulinzustromes zur Leber den Ausschlag für das Mass der Galaktoseassimilation gibt",

gerechtfertigt. Mit diesem Beweis wurde auch die Bedeutung der direkten Insulinwirkung auf die Leber klargestellt.

Wie erheblich der Glykogengehalt der Leber vom Zufluss des Insulins abhängt, konnte auch jüngstens durch M e y t h a l e r an der Methode der getrennten Gefässversorgung der Leber deutlich illustriert werden. Hierbei wurde festgestellt, dass der Glykogengehalt der insulinierten Leberhälfte wesentlich höher ist als der der nichtinsulinierten.

Auch T h a n n h a u s e r teilte die Meinung, dass die Leberzelle das hauptsächlichste Erfolgsorgan der Insulinwirkung ist. Hier wird Glykogen durch einen fermentativen Vorgang synthetisiert, dessen hormonelle Auslösung durch Insulin geschieht. In Folge dessen ist zu einer harmonischen Leber-Glykogensynthese eine intakte und fermenthaltige Leberzelle die Vorbedingung, auf welche Insulin einwirken kann. Dieses Ferment stellt also den Angriffspunkt des Insulins dar. Wird diesss der Insulinwirkung teilweise oder ganz entzogen, so entsteht seiner Ansicht nach die Insulinresistenz.

Sehr bald erkannte man auch, dass unter den Leberkrankheiten nicht die, die mit akuten Entzündungen einhergehen, zu einer Insulinresistenz führen, sondern dass es sich hier vorwiegend um so schwere Parenchymschäden han-

delt, wie sie bei der Haemochromatose und anderen Zirrhosen zu sehen sind.

In der Untersuchung "Wirkungsintensität des Insulins beim gesunden und kranken Menschen" konnten auch 1935 M e y t h a l e r und S c h r o f f bestätigen, dass die Wirkungsintensität bei entzündlichen Lebererkrankungen gegenüber dem Insulin sehr gesteigert ist, was sich in einer verzögerten Rückkehr zur Norm der nach Insulin eingetretenen BZ-Senkung ausdrückt.

M e y t h a l e r stellt dazu fest:
"Im Vergleich zur Untersuchung an Gesunden ist die Wirkungsdauer des Insulins über das Doppelte hinaus verlängert bei gleichzeitig verstärkter Wirkungsweise der hypoglykämisierenden Eigenschaft des Insulins."
Er sagt dazu jedoch, dass diese "Wirkungsintensitätsänderung" von der Schwere der Erkrankung abhängig ist.

Dies ist auch ersichtlich aus folgendem Schrifttum, wo die Mitteilungen über die Insulinresistenz bei Leberschädigungen fast immer schwere degenerative Parenchymschädigungen dieser betraf. Es verwundert deswegen nicht, dass es sich hier vorwiegend um Haemochromatose und Leberzirrhose handelt, dass aber auch hier die Insulinresistenz keine Regel darstellt und dass sich sehr widersprechende Ergebnisse vorlagen, wurde bereits von F a l t a bei Behandlung der Frage der hepatogenen Insulinresistenz erörtert. Ausser der ausgeprägten Insulinresistenz wurde nämlich auch beim Broncediabetes beobachtet, dass dieser genauso insulinempfindlich wie der normale Diabetes sein kann. Dass hier keine Gesetzmässigkeit herrscht, geht daraus hervor, dass die Hamochromatose nicht immer mit einem Diabetes zusammen vorliegen muss und dass nach Eintreten der Glykosurie diese periodenartig verschwinden und wieder auftauchen kann.

Deswegen ist auch die Angabe E n g e l s , dass die Insulinresistenz hier ein Frühsymptom des Krankheitsprozesses sein kann, nicht annehmbar.

Dies geht auch aus der Statistik F a l t a s hervor, der bei 6 beobachteten Broncediabetikern 3 von ihnen in die Gruppe der ausserordentlich

insulinempfindlichen einreihen konnte. Ja es konnten sogar solche beobachtet werden, die auf Insulin überempfindlich waren.

In diesem Fall hat wohl W e r n e r (1942) auch nicht unrecht, wenn er meint, dass zwischen dem Broncediabetes und dem normalen Diabetes kein grundsätzlicher Unterschied bestehe, dass hier die Stoffwechselstörung leicht oder schwer verlaufen kann und sehr insulinempfindlich und sehr insulinresistent sein kann. Auch in seinem beschriebenen Fall kam es zum letalen Ausgang, obwohl nahezu 2 Wochen keine Acetonurie und ein nicht wesentlich erhöhter BZ (265-240 mg) vorlagen.

Ähnlich verlief die Krankheit bei dem von E n g e l geschilderten Fall. Die Wirkungslosigkeit des Insulins selbst nach i.v. Dosen von 200 E wurde aus den fortlaufend durchgeführten BZ-Untersuchungen ersichtlich. Der BZ war auch hier am Schluss nicht sehr erhöht, dennoch kam es zum Exitus. E n g e l erklärt die Insulinresistenz in diesem Fall dadurch, dass hier bereits in ungenügender Menge funktiionstüchtiges Lebergewebe vorhanden war und dass der letale Ausgang mit Wahrscheinlichkeit toxisch cerebralen Veränderungen zuzuschreiben ist. Die Insulinresistenz als Folge von Leberschädigung stellt dadurch noch ein kompliziertes Problem dar, da von der Leber ein antiinsuläres Hormon produziert werden soll, das als Glykämin und später von M i r s k y und anderen Autoren als Insulinase bezeichnet wurde, andererseits dadurch, dass sie auch ein Coenzym produzieren muss, wleches das Insulin erst fähig macht, im KH-Stoffwechsel wirksam zu werden.

Dass das Insulin durch die Leber inaktiviert wird, wollen G a m b a s s i und Mitarbeiter in ihrer 1956 veröffentlichten Arbeit für erwiesen sehen. Sie fanden, dass durch die Verabreichung von grossen Insulindosen direkt in die Pfortader ein entsprechender Insulin-Effekt ausblieb. 60 Minuten nach dieser Insulinzufuhr konnte eine glykogenosynehtetische Wirksamkeit dieser nur in der Niere und Zwerchfell beobachtet werden, während die Leber einen derartigen Effekt nicht erkennen liess.

So teilt C h i l l a (1930) über einen jugendlichen Kranken mit Diabetes und erheblicher Leberschwellung und Hypogenitalismus mit, dass bei ihm Insulin allein oder in Verbindung mit Hoden-Hypophysen- oder

Schilddrüsenextrakt erfolglos blieb und bei dem erst eine wesentliche Besserung und Insulinansprechbarkeit eintrat, nachdem Insulin und Leberbrei verabreicht wurden. Von L a b b é und B o u l i n (1934) wird ein eigenartiger Fall von Broncediabetes und Hypophysendiabetes beschrieben. Auch hier konnte der Patient zunächst durch hohe Insulindosen aus dem Koma gerettet werden, verfiel jedoch enige Tage später in ein erneutes Koma, aus dem er auch durch sehr hohe Insulineinheiten wie 840 E in 48 Std. nicht gerettet werden konnte. Bei der Bestimmung der Insulinwirkung zeigt sich auf die i.v. Verabreichung von 1? E Insulin eine paradoxe Wirkung - der BZ stieg von 268 auf 348 an. Die Sektion ergab ausser der Haemochromatose eine Hyperplasie des chromophilen Gewebes im Hypophysenvorderlappen und Zysten im Mittellappen. L a b b é erklärt den eigenartigen Verlauf der Krankheit damit, dass im Anfangsstadium der Pankreasdiabetes im Vordergrund stand und dass im Laufe der 2. Behandlungsperiode der Hypophysendiabetes überwogen hat. Auch er konnte an Hand von Sektionen die zu Lebzeiten der Patienten oft beschriebene Insulinresistenz den Lebefzirrhosen, Broncezirrhosen und der Leberverfettung zuschreiben.

Auf die zeitweilige Differenz im Insulinbedarf bei Broncediabetikern machte bereits S h e l d o n aufmerksam.
Auch L ö h r (1952) konnte bei einem Broncediabetiker mit anfänglicher Insulinresistenz eine allmählich einsetzende Insulinempfindlichkeit feststellen und versucht das dadurch zu klären, dass durch die Leberzirrhose die Bildung der Rinden- und Sexualhormone vermindert ist, so dass

> "die Besserung des KH-Stoffwechsels in der Hauptsache durch eine verminderte Tätigkeit des Hypophysenvorderlappens und vielleicht auch der Nebennierenrinde zustande kommen dürfte. "

Dies könnte auch die Ursache dafür sein, dass neben der so häufig beschriebenen Insulinunterempfindlichkeit bei Leberzirrhose, wie sie von A l l a n, B o u l i n und E n g e l beschrieben wurde, auch eine auffallende Insulinempfindlichkeit bei dieser Erkrankung vorliegen kann, wie sie von S t e t z o n und P e t e r erwähnt wurde.

Dies wurde später auch von Z i m m e r m a n n bestätigt, der bei insulinresistenten Patienten bioptisch in 50 % eine Fettleber feststellte, welche seiner Ansicht nach auf eine Überfunktion des Hypophysenvorderlap-

pens zurückzuführen ist.

Dies widerspricht wiederum späteren Untersuchungen von G a m b a s s i, der besonders bei Kranken mit Leberzirrhose eine herabgesetzte Fähigkeit des Blutes zur Inaktivierung des zugesetzten Insulins bei diesen Patienten sah. Jedodh an Hand der vielen Sektionsergebnisse, wo die Insulinresistenz zum Tode führte und wo sehr häufig schwere degenerative Leberschädigungen vorgefunden wurden, kann man nicht ohne weiteres von der Hand weisen, dass diese Schädigungen auch an der Insulinresistenz Schuld waren.

K a n d r a c (1956) und Mitarbeiter konnten bei einem jungen Patienten sehen, wie sich, nachdem dieser einige Jahre zuvor eine Hepatitis durchgemacht hatte, eine periodenartig auftretende Insulinresistenz entwickelte, die eine tägliche Dosis von 3700 E Insulin benötigte. Interessant ist, dass der Patient bei guter Insulinansprechbarkeit, wo der KH-Stoffwechsel mit 110 E zu regeln war, hauptsächlich Ketonkörper ausschied, während im Stadium der erheblichen Insulinresistenz vorwiegend grosse Mengen von Dihydroxyaceton, Glycerinaldehyd und Brenztraubensäure ausgeschieden wurde. Die Autoren vermuten, dass im Stadium der Insulinresistenz ein partieller Block der aeroben und anaeroben Glykolyse bestand, wobei eine Verzögerung in der Kettenreaktion der Glykolyse vorkam. Zur Zeit der Insulinempfindlichkeit sollte ihres Erachtens nach eine Blockierung der Kondensation, der Oxalessigsäure mit dem Acetylcoenzym -A vorliegen. Auch hief sollte die zentrale Stoffwechselstörung in der Leber liegen.

Andere Autoren wie z.B. M a g yar und M á r t o n (1958) wollen bei Leberzirrhose im Stadium der Insulinresistenz humorale Faktoren dafür verantwortlich machen. Auf Grund der so differenten Ursachen der Insulinresistenz bei schweren Leberschädigungen ist wohl mit Recht die Ansicht G r a f e s erwähnenswert, dass hier als nächstes natürlich an schwereSchädigungen im Kohlenhydratfermentmechanismus der Leber gedacht werden muss, "zumal der Diabetes fast immer die 2. Krankheit ist. "

Die Stoffwechseluntersuchung beim Diabetes konnte sehr bald zeigen, dass dieser nicht in allen Fällen eine Defekterkrankung des Pankreas ist, sondern dass hier auch die Funktion anderer endokriner Drüsen wie Hypophyse, Nebennieren, Schilddrüse und zentrale Störungen die Ursachen dieser Stoffwechsel-

erkrankung darstellen können.

Und wie bereits aus den ersten Mitteilungen über das refraktäre Verhalten gegenüber Insulin zu entnehmen ist, stellten Erkrankungen oder Überfunktionen dieser Organe Schwierigkeiten in der Insulin-Therapie dar.

So konnte M e y t h a l e r bei der Untersuchung der Wirkungsintensität des Insulins feststellen, dass diese bei Acromegalietypen stark verringert ist. Diese Hyperfunktion der Hypophyse geht nach M e y t h a l e r s Ansicht eng mit einer vermehrten Sekretion des starken Insulin-Antagonisten Adrenalin einher. Diese Veränderungen der Wirkungsintensität bei Erkrankungen oder Hyperfunktionen der endokrinen Drüsen sind, wie M e y t h a l e r meint, so charakteristisch,
" ... dass man aus dem Ausfall der Wirkungsprüfung auf Hypo- oder Hypersekretion der dem Insulin entgegengerichteten Hormone schliessen kann. "

Wie stark die antagonistische Wirkung des Adrenalins sein kann, geht aus den Untersuchungen M a c l e o d s hervor, der im Tierexperiment zeigen konnte, dass Kaninchen, die unter Adrenalineinwirkung stehen, das 40-fache der Krampfdosis von Insulin zur Krampferzeugung benötigen.

R o s e n t h a l und andere Autoren stellen fest, dass die Erniedrigung des BZ-Spiegels nach Insulinzufuhr zu einer Ausschüttung des Adrenalins im Kreislauf führt. Dies konnte auch morphologisch im vollständigen Verlust der Chromierbarkeit des Nebennierenmarkes festgestellt werden. Diese gesteigerte Ausschüttung des Adrenalins soll die Folge der Hypoglykämie sein und auf dem Wege einer zentralen Sympaticuserregung in Gang gebracht werden.

Dass eine solche Korrelation zwischen Nebennierenmark und Insulin besteht, und dass das BZ-Niveau einen Regulationsmechanismus dieser beiden Hormone darstellt, wurde bereits 1930 und 1935 in einleuchtenden Experimenten von M e y t h a l e r, M e y t h a l e r und C a r i o, sowie M e y t h a l e r und W o s s i d l o gezeigt und " Sicherungsfunktion des Adrenalins" genannt.

In gleicher Richtung äussert sich H e r b s t, indem er den extrainsulinären Diabetes auf eine verstärkte Gegenregulation des Adrenalins zurückführt, die - da die adrenalinproduzierenden Nebennieren unter dem Einfluss des Nervus sympaticus, der wiederum dem kontrainsulären Hormon der Hypophyse untersteht, - deswegen zum grössten Teil auf pathologischen manifesten Veränderungen im Bereich der Nebennieren, Hypophyse, Schilddrüse oder auch psychischen Einflüssen basiert.

Wann eine solche Gegenregulation von den Nebennieren aus eintreten soll, wurde verschiedentlich angegeben. Dieser kritische Punkt sollte nach C a n n o n bei 70-80 mg% BZ liegen und nach Hou s s a y, L e w i s u.a. sogar erst bei 50 mg%.

Dass dies nicht der Fall ist, konnte bereits 1935 von M e y t h a l e r bewiesen werden, der an Hand der Bestimmungen von BZ- und Pulsfrequenz bei 20 gesunden Menschen sehen konnte, dass auch jeder geringe BZ-Abfall unabhängig von der Höhe des Ausgangswertes schon eine Gegenregulation des sympatico-chromaphilen Systems auslöste, was seiner Ansicht nach für eine "stossweise Aktion des gegenregulatorischen Apparates" bei BZ-Werten, die noch weit über dem kritischen Punkt von 50 mg% liegen, spricht.

Erst unter diesem kritischen Punkt tritt die von C a n n o n beschriebene "Notfallsausschüttung" in Aktion.

Die klinischen Beobachtungen vieler Autoren über Insulinresistenz bei Hypophysenerkrankungen fanden ihre Bestätigung im Experiment von H o u s s a y. Es konnte gezeigt werden, dass der bei Pankreasentfernung bei verschiedenen Tieren verursachte Diabetes verschwand, oder sich jedenfalls wesentlich besserte, wenn zusätzlich noch die Hypophyse entfernt wurde. Durch Wiedereinpflanzung der Hypophyse oder durch Injektionen von Hypophysenvorderlappenpräparaten liess sich der Diabetes in alter Form wieder erzeugen.

F a l t a stellte bereits fest, "dass schon im normalen Organismus jeder Überschuss von Insulin eine vermehrte, in der Produktion eines oder mehrere Gegenstoffe bestehenden Gegenregulation auslöst."

Und F r a n k meint, dass die Dauerhyperglykämie und die Glykosurie bei endokrinen Störungen jahrelang bestehen und eine Pankreasinsuffizienz vortäuschen kann, im Grunde genommen jedoch besteht hier primär sogar eine Mehrleistung des Pankreas, die jedodh den gesteigerten Anforderungen später nicht nachkommen kann, und es kommt somit zu einem physiologischen Versagen, das durch die Überbelastung des Inselapparates entsteht, infolgedessen kann es also zu einer sekundären Pankreasinsuffizienz kommen.

Manche Autoren wie B o l l e r, U i b e r r a k und F a l t a sehen eben die Ursache der Dauer der Insulinresistenz in einer gesteigerten Ansprechbarkeit der kontrainsulären endokrinen Drüsen.

Dies konnte nicht von allen Autoren bestätigt werden. So sprechen z.B. R o s e n t h a l und W i s l i c k i beidem schwer beeinflussbaren Diabetes bei Acromegalie von einer Scheinresistenz, da hier oft nur eine Verzögerung der Insulinwirkung vorliegen soll.

So konnten sie bei ihren Acromegaliekranken mit Diabetes erst nach 3 Stunden eine volle Wirkung des Insulins auf den Nüchternwert des BZ sehen.

Andererseits probiert W i s l i c k i (1932) die Störung des KH-Haushaltes bei Acromegalie auf einen, unabhängig von dieser, bestehenden Diabetes mellitus zu beziehen und meint, dass die Symptome einer Insulinresistenz nicht als Kriterium für die Genese der Zuckerausscheidung herangezogen werden kann.

Auch H e r b s t versucht an Hand von 3 Fällen von extrainsulärem Diabetes - Acromegaliekranke, M.Cushing und M. Basedow - zu klären, dass man solche Fälle nicht als insulinresistent bezeichnen darf und dass auch hier gegenüber Behauptungen anderer Autoren eine gute Ansprechbarkeit des BZ und HZ sowohl auf verminderte KH-Zufuhr, als auch auf Insulin besteht. Der also hier auftretende und von verschiedenen Seiten als insulinresistent befundete Diabetes wird als Scheinresistenz entlarvt, welche auf einer stärkeren alimentären Hyperglykämie beruht.TRotz dieser Stellungnahme gibt H e r b s t jedoch die Möglichkeit zu, dass mitunter bei dem extrainsulär bedingten Diabetes resistente Formen auftreten können, die nur dann anzutreffen sind,

" ... wenn durch eine plötzliche und inadequate Mehrausschüttung von Adrenalin das in diesem Zeitpunkt gerade wirksame Insulin paralysiert wird."

Über die Wirkungsweise des Hypophysenvorderlappenhormons herrschen ebenfalls verschiedene Ansichten. So soll diese nach Y o u n g und H i m s w o r t h in der Peripherie wirken, indem sie die Wirkung des Insulins ausschaltet. Dies wurde daraus geschlossen, dass bei Kaninchen, bei denen die Leber zum grössten Teil ausgeschaltet war, der BZ-Abfall durch Insulin beschleunigt, und durch Hypophysenvorderlappenextrakt gehemmt wurde. In den Untersuchungen an Kaninchen versuchte Y o u n g nachzuweisen, dass eine KH-arme Kost die Sekretion einer dem glykotropen Faktor ähnliche Substanz fördere, und KH-reiche Kost sie hemme.

Demgegenüber vertritt O b e r d i s s e die Ansicht, dass die diabetogene Wirkung der Hypophysenhormone nicht im Blut oder in der Muskulatur sondern ausschliesslich in der Leber den wesentlichen Angriffspunkt besitzt und da auch zur Wirkung kommt. Diese Wirkung soll sich darin äussern, dass die Haftfähigkeit des Glykogens der Leber herabgesetzt wird. So konnte O b e r d i s s e 1948 eine schwere Insulinresistenz bei einer 40-jährigen Patientin in einer Zeitdauer von 5 Jahren beobachten. Der zunächst leichte Diabetes verschlechterte sich zunehmend und demonstrierte zeitweilig das Bild einer kompletten Insulinresistenz. Auffallend waren grosse, wellenförmige Schwankungen in der Stoffwechsellage mit einer zeitweiligen Unterbrechung der Insulinresistenz durch Hypoglykämien. Während der schwersten Störungen wurden bis zu 625 g Zucker p.d. ausgeschieden, was starke negative Bilanzen bis zu - 3313 g KH zur Folge hatte. Das Glukoseäquivalent erwies sich mit einem Wert von 0.154 als äusserst niedrig. Nach Verabfolgung von 100 E Altinsulin zeigte der BZ- im R adoslavschen Versuch keine niedrigen Werte, im Gegenteil, es wurde sogar die Tendenz zu einer BZ-Erhöhung verzeichnet. Interessant ist, dass die Zuckerausscheidungsschwelle der Niere ungewöhnlich hoch war und bei 293 mg% lag. Trotz Verabreichung von 350 g KH und 540 E Insulin p.d. war die KH-Bilanz stets negativ und ging mit einer starken Dauerketonurie einher. Erst nach so hohen täglichen Dosen wie 840 E konnte eine positive Bilanz und ein Schwinden derAcetonurie erreicht werden.

Auf der Suche nach der Ursache dieser eigenartigen Resistenz verfolgte O b e r d i s s e die zur Zeit bekannten und in Betracht kommenden Faktoren, die hier als Ursache zutreffen könnten. Ein fermentativer Abbau des Insulins wurde auf Grund der niedrigen Leukozytenzahl von 2400 abgelehnt. Für einen Leberparenchymschaden bestanden klinisch keine Anzeichen. Auch konnte O b e r d i s s e keine erhöhte insulinzerstörende Kraft des Blutes feststellen, da die Auswertung des Blutserums der resistenten Patientin im Vergleich mit denen von Nichtdiabetikern und insulinempfindlichen Diabetikern am Verhalten des BZ beim Kaninchen keinen Unterschied zeigte.

Dass das Insulin im Gewebe die volle Wirksamkeit entfaltete, wurde mit der Bestimmung der capillar-venösen BZ-Differenz gezeigt. Nach 60 Minuten betrug diese Differenz 40 mg% ein Zeichen dafür, dass die KH-Oxydierung in der Muskulatur ungestört verlief. Der Autor kommt sodann zum Entschluss, dass die Störung der Insulinwirksamkeit in der Leber zu suchen ist. Da bei der Patientin Acromegaliezüge zu sehen waren und röntgenologisch eine vergrösserte Sella turcica vorlag, schliesst O b e r d i s s e, dass die komplette Insulinresistenz ihren Ursachenfaktor in der Hypophyse hat. - "... dass aber dieser kontrainsuläre oder diabetogene Wirkstoff nicht im Blut selbst, und auch nicht in der Muskulatur, sondern ausschliesslich in der Leber als dem wesentlichen Angriffspunkt dieses Inkretes zur Wirkung kommt."

Auch C o r i meint, dass die hormonelle Gegenregulation in der Peripherie stattfindet, indem sie einen hemmenden Einfluss auf die Fermentreaktionen ausübt, Demnach soll auch Insulin nicht direkt auf den Zellstoffwechsel einwirken, sondern über die Hemmung des Hypophysenhormons und der Nebennieren.

So konnte C a n a v o (1936) bei einem 56-jährigen Diabetiker mit 300 mg% BZ und Acidose nach Bestrahlung der vergrösserten Hypophyse - wie röntgenologisch festgestellt worden war - den BZ, der vorher durch Insulin nicht zu beeinflussen war, innerhalb von 1.5 Stunden von 332 mg% auf 178 mg% herabdrücken und zwar mittels 20 E Insulin.

Dafür könnten auch die Beobachtungen von P i e r i und S a r a d o n

sowie die von M e r l e sprechen. Die ersteren konnten bei einer 22-jährigen Diabetikerin mit einer wochenlang bestehenden Insulinresistenz ohne Acromegaliezeichen eine erstaunliche Besserung der KH-Stoffwechsellage und guter Insulinempfindlichkeit nach mehrmaliger Hypophysenbestrahlung erreichen.

Das gleiche konnte M e r l e bei einer Frau sehen, die sich dem Insulin gegenüber besonders refraktär immer zur Zeit der Periode verhielt. Auch hier konnte bereits nach der ersten Hypophysenbestrahlung eine Besserung der Insulinwirksamkeit erzielt werden.

Eine ähnliche Beobachtung machte H u b b l e im Jahre 1954 bei einem 13-jährigen Mädchen. Dieses besass eine Übergrösse von 10 cm, erkrankte im 13. Lebensjahr an einem manifesten Diabetes, der mit 50 E Insulin anfangs gut eingestellt werden konnte. 1 1/4 Jahr später stellten sich beim Fortschreiten des Wachstums insulinresistente Perioden ein. Nach dem Auftreten der Menarche traten eigenartige Störungen in der KH-Stoffwechsellage auf. Die insulinresistenten Phasen, bei denen der tägliche Insulinbedarf so excessive Dosen wie 19250 E betrug, traten regelmässig praemenstruell auf, wogegen sich postmenstruell eine Insulinempfindlichkeit zeigte, bei der der KH-Stoffwechsel mit 100 und weniger Insulin-E kompensiert werden konnte. Zu Recht wurde diese Störung des Stoffwechsels von H u b b l e der Überfunktion von Wachstumshormonen zugeschrieben.

Nicht immer jedoch konnten nach Hypophysenbestrahlung Besserung der KH-Stoffwechsellage erreicht werden. R a t h e r y und F r o m e n t (1937) beschrieben eine chronische Insulinresistenz bei einem 32-jährigen Mann mit schwerem Broncediabetes. Nach einer Röntgentiefenbestrahlung der Hypophyse kam es bei dem 10 Monate lang sich resistenz haltenden Diabetiker - dessen KH-Stoffwechsel selbst durch 300 E/d unbeeinflusst blieb - zu einem vorübergehenden Koma, aus dem der Patient nur durch sehr hohe Insulindosen (2100 E) entrissen werden konnte. Danach machte sich ein mit 145 E Insulin gut einstellbarer Diabetes bemerkbar. Das Koma erklärt der Autor mit einer verstärkten Reizung der Hypophyse und erheblicher Ausscheidung diabetogener kontrainsulärer Hormone.

Als Endzustand stellte sich bei dem Patienten eine Insulinresistenz mit

Insulinüberempfindlichkeit ein.

Einen anderen Weg weist uns K a t h e r (1937), der den Zusammenhang beim Koma nach Hypophysenbestrahlung darin sieht, dass das im Kreislauf befindliche Insulin durch die von der bestrahlten Haut freiwerdenden Sulphydrylgruppen inaktiviert wird. In seinen Versuchen konnte K a t h e r nämlich feststellen, dass bestrahltes Eierdar ihm zugesetztes Insulin inaktiviert. Dies soll sich auf die Art vollziehen, dass die freigesetzten Sulphydrylgruppen eine Umwandlung der S-S-Form des Insulins in eine inaktive S-H-Form bewirkt.

Seine Ansicht könnte auch durch den von C a n a v o zitierten Fall bekräftigt werden. Bei einer 60-jährigen Frau trat da im Verlauf einer Bestrahlung eines Sarkomrezidivs am Oberschenkel ein insulinresistenter Diabetes auf, der auch durch 800 E Insulin täglich nicht durchbrochen werden konnte.

J u l e c z geht sogar so weit, dass er den insulinresistenten Diabetes im Erwachsenenalter grundsätzlich als hypophysär betrachtet. Er führt aber auch die Stoffwechselerkrankung der juvenilen Zuckerkrankheit auf die Schwankungen der kontrainsulären, in erster Linie hypophysären-hypothalamischen Faktoren zurück.

Auch B a r t a und H a r n a d i konnten an 10 diabetischen Kindern sehen, dass anfänglich eine hohe Insulinresistenz bestand, die durch relativ hohe Insulindosen durchbrochen werden konnte. Auch sie führten den hohen Insulinbedarf zuerst auf die kontrainsuläre Wirkung der Hypophyse zurück, und erst in zweiter Linie auf die gleichzeitige Erschöpfung des Pankreas. Danach soll bei der Auslösung des kindlichen Diabetes der Hypophyse eine grosse Bedeutung zukommen, die besonders bei Stress-Situationen wie Fieber, psychische Erregung usw. mit Überfunktion reagiert.

Und D e c o u r t und Mitarbeiter meinen, ein insulinresistenter Diabetes der auf einer Überproduktion des diabetogenen Prinzips des Hypophysenvorderlappens beruht, wird so lange auf eine Hypophysenbestrahlung bzw. Hypophysektomie gut ansprechen, solange noch keine irreversible Schädigung des Inselzellsystems besteht.

Gegen das Anwenden von zu hohen Insulindosen sprechen sich besonders K a t s c h und B r e n t a n o aus. Sie betonen, dass man sich hüten solle, besonders beim Gegenregulationsdiabetes grosse Insulinmengen anzuwenden, da auf diese Art eine grössere Gegenregulation angeregt wird, die letzten Endes zur Insulinresistenz führen kann.

Dies konnte auch K o h l bei der Prüfung der Insulinzerstörungskraft bei einem Kranken mit Schizophrenie im Laufe einer Schockbehandlung sehen. Bei einer Gesamtdosis von 1250 E Insulin nach dem 20. Insulinschock konnte in einem Hypoglykämiestadium von 55 mg% eine bei diesem Patienten auffallend gesteigerte Insulinzerstörungskraft bereits nach 4 Kontaktstunden (beim Gesunden tritt diese nach 20-24 Stunden auf) des Blut-Insulingemisches festgestellt werden.

Eine ähnliche Beobachtung machte 1949 Francis L o w e l l, indem er feststellte, dass die Insulinresistenz bei Diabetikern auftritt, die längere Zeit mit Insulininjektionen behandelt wurden. Das veranlasste ihn, zur Klärung dieses Problems Tierversuche vorzunehmen. Von den 24 Kaninchen, die mit wiederholten Insulininjektionen behandelt wurden, konnte bei 4 Kaninchen eine Insulinresistenz erzeugt werden.

K o h l erörterte die Möglichkeit, dass der Organismus als Abwehr gegen diese hohen toxischen Insulindosen die Insulinzerstörungskraft in verstärktem Mass bildet, oder dass im Stadium der Hyperglykämie Gegenstoffe, sogenannte "Antiinsuline" auftreten, welche die Insulinzerstörungskraft in diesem Ausmasse erhöhen.
Ob diese Steigerung der Insulinzerstörungskraft auf nervösem, humoralem oder hormonalem Weg zustande kommt, konnte K o h l nicht erklären.

Dass längere therapeutische Überdosierung von Insulin bei Diabetes zu einer Insulinresistenz führen kann, wurde 1953 von B r e n t a n o an typischen Beispielen demonstriert.
Die Auswirkung dieser "erworbenen" Insulinresistenz prägt sich in einer völligen, in ihrem Mechanismus nicht ganz bekannten Umstellung des intermediären KH-Stoffwechsels, bei der die Zuckerverwertung im Organismus unzureichend und die Glukose zum grossen Teil unausgewertet mit dem Urin

ausgeschieden wird, aus. B r e n t a n o erklärt diese Insulinresistenz, bei der gleichzeitig eine Insulinempfindlichkeit mit hypoglykämischen Reaktionen bestehen kann, durch eine Überfunktion der Schilddrüse, welche auf dem Umweg über eine Reizung der vegetativen Zentren im Mittelhirn zustande kommt, oder auch durch eine Hyperfunktion der Nebennieren bedingt sein kann. Sie wird also als Gegenregulationseffekt, der durch den Reiz der Insulinüberdosierung zustande kam, angesehen.

S e y d e r h e l m beobachtete einen Fall von polyglandulärem Diabetes, wo bei einer vermehrten Ausscheidung von gonadotropem Hypophysenvorderlappenhormon im Urin ausserdem eine Grundumsatzsteigerung auftrat. Durch die Ausschaltung der Hyperthyreoidose konnte der Diabetes hier normal insulinempfindlich gemacht werden. Daraus wurde geschlossen, dass die Überfunktion der Hypophyse zu einer Überfunktion der Schilddrüse führte. Aber nicht selten wurden auch in der Literatur primärthyreogene Formen von Insulinresistenz beobachtet.

Eine derartige Beobachtung konnte bereits P o l l a k machen, die in der folgenden Zeit von verschiedenen Seiten bestätigt wurde, dass nämlich besonders bei M. Basedow eine Insulinresistenz auftritt.

K r e i n e r will sogar von der Insulinresistenz auf das Vorliegen eines thyreogenen Basedow schliessen. Er meint, dass es beim Basedow-Kranken nicht zu einem manifesten Diabetes kommen muss und dennoch kann ein insulinrefraktäres Verhalten vorliegen.

Diese Ansicht kann jedoch nicht ernst genommen werden, da F a l t a bereits bemerkte, dass es Fälle von Basedow mit Diabetes gibt, die normal insulinempfindlich sind. Er erwägt deshalb, die Insulinresistenz beim Hyperthyreoidismus auf eine zentral-nervöse Ursache zurückzuführen.

A d l e r s b e r g berichtet von einem Basedowkranken, bei dem das insulinrefraktäre Verhalten sogar zu einem Koma führte.

Die gleiche Beobachtung machte auch H e n d o y. Erst auf Antithyreoidinbehandlung traten keine Komaanfälle mehr auf und die Insulinresistenz wurde durch eine normale Insulinwirksamkeit ersetzt.

S e r i o (1932) schliesst aus seiner Beobachtung eines leicht hyperthyreotischen Patienten mit Insulinresistenz, dass bei insulinresistenten Diabetikern auch ohne Vorhandensein von Basedow ein Schilddrüsenfaktor im Spiele sein muss. Durch Antithyreoidinbehandlung soll es danach zum Rückgang der Hyperglykämie, normaler Insulinwirkung und Beseitigung dieses insulinhemmenden Schilddrüsenfaktors kommen. Eine Tatsache ist, dass beim M. Basedow das Schilddrüseninkret glykogenmobilisierend wirkt und einer Glykogenverarmung der Leber hervorruft.

Auch welchem Wege jedoch die Insulinresistenz zustande kommt, wurde von den einzelnen Autoren verschieden ausgelegt.

So wollte F a l t a diese in zentral-nervösen Störungen sehen. Andere Autoren dagegen beziehen sie auf die in diesem Zustand eintretende Steigerung der Adrenalinausschüttung und O b e r d i s s e meint, dass der Weg hier nicht über das Nervensystem führt, sondern dass das Thyroxin peripher-zellulär angreift.

Nach B r e n t a n o (1954) soll das Thyroxin wahrscheinlich im Bereich des aeroben Abschnittes der Zuckerverwertung, in eines der Fermentsysteme eingreifen, welche die Verbrennung regulieren. Daher ist auch seiner Ansicht nach eine Stoffwechselstörung, welche durch Thyroxin hervorgerufen wurde, durch Insulin nicht zu beseitigen.

Während B a r t e l h e i m e r die Ursache der KH-Stoffwechselstörung beim M.Basedow für eine Erschöpfung des Inselsystems hält, meint B r e n t a n o, dass die Glykosurie bei der Schilddrüsenüberfunktion nichts mit dem Inselapparat zu tun hat. Er meint sogar, dass bei Anwendung von zu hohen Insulindosen der "Organismus zum Zwecke der Selbstverteidigung gegen eine zu hohe Insulinzufuhr sich selbst mit hormonalen Mitteln in den Zustand einer Insulinresistenz versetzt." Es kann also seines Erachtens nach eine thyreogene Insulinresistenz unabhängig vom Vorhandensein eines M. Basedow entstehen.

In der Literatur wurden auch einige Fälle beschrieben, wo die Insulinresistenz durch Hypofunktion der Keimdrüsen entstanden ist. Hierher könnte auch der von R o s e n b e r g und M e y e r zitierte Fall ge-

hören, wo eine vorübergehende Insulinresistenz nach Entfernung eines vereiterten Hodens auftrat. Es sei allerdings dahingestellt, ob allein die endokrine Störung die Ursache war, oder ob hier nicht auch die Infektion und der Operationseingriff mitwirkende Faktoren gewesen sind.

Später (1928) teilen C a r n o t und Mitarbeiter die Krankengeschichte einer 36-jährigen Frau mit, bei der es mit dem Auftreten der Amenorrhoe zu einem schweren insulinresistenten Diabetes kam, der sich erst nach längerer Behandlung mit Follikulin und mit dem Wiedereinsetzen der Menstruation besserte.

M y e r s prüft zur gleichen Zeit die Insulinempfindlichkeit an Katzen nach doppelseitiger Ovarektomie. Die Experimente zeigten, dass im Laufe der ersten 6-7 Monate die Empfindlichkeit gegenüber Insulin sogar um 50 % gesteigert war, um jedoch nach dieser Zeit in eine Insulinresistenz überzugehen.

Nicht nur endokrine Störungen allein sind imstande, eine Insulinresistenz auszulösen. F a l t a wies nämlich bereits darauf hin, dass sie auch bei Fällen zu beobachten ist, die keinerlei Komplikationen aufweisen, und dass sie in manchen dieser Fälle allein durch eine psychische Erregung bedingt ist.

So beobachteten B o r d o n i-P o s s e und R u b i o bei einem Patienten eine Insulinresistenz, die mit einem apoplektischen Insult kombiniert war und bei dem das Insulin erst nach einer Lumbalpunktion wirksam wurde. Dies veranlasst sie zu der hypothetischen Ansicht, dass möglicherweise bei insulinresistenten Fällen sich das den KH-Stoffwechsel "regulierende Hirnzentrum in einem mehr oder weniger andauerenden Erregungszustand befindet."

Schon B e r t r a m m hat darauf hingewiesen, dass psychische Traumata nicht nur einen Diabetes auslösen können, sondern sogar hochgradige Insulinresistenz verursachen. Auf eine solche Abhängigkeit der Insulinempfindlichkeit von rein vegetativen Einflüssen wird auch von B ö h l k e hingewiesen. So werden auch Fälle beschrieben, wo das insulinrefraktäre Verhalten erst nach Lösung seelischer Konflikte schwindet. Ein solcher Fall wurde von H u n z i k e r und M ü l l e r wiedergegeben.

Auch U m b e r teilte mit, dass durch traumatische oder toxische Reize und Krankheitsprozesse der vegetativen hypothalamischen Zuckerzentren sog. extrainsuläre Reizglykosurien ausgelöst werden können, die wahrscheinlich über Sympaticus und Adrenalinausschüttung zustande kommen.

Auf diese Art kann wohl auch die von H ö g l e r und Z e l l beschriebene Insulinresistenz erklärt werden, die durch Verabreichung von Pyramidon hervorgerufen worden war.

Neuerdings wurde auch berichtet, dass Thiazidabkömmlinge, die bei der Hochdruckbehandlung verwendet werden, einen Diabetes mellitus auslösen, der dem Alloxan-Diabetes ähnelt. Allerdings soll hier der Diabetes mit Wahrscheinlichkeit durch die direkte Insulin-Hemmung am Pankreas durch diese Thiazide zustande kommen.

Wie zu ersehen ist, beruht die Insulinresistenz auf mannigfachen Ursachen. B o l d y r e f f und S t e w a r t wollen die Insulinresistenz auf eine mangelhafte Vagusfunktion zurückführen, da die Wirkung des Insulins mit denen, die nach Vagusreizung auftreten, übereinstimmen.

Oft wird sie auch, wie z.B. von Mc B r y d e und anderen auf Hauterkrankungen und Herzinsuffizienz oder, nach A l l a n und S c h e r e r auf allergische Zustände, die nach Insulin auftreten, zurückgeführt.

Auf Grund des unterschiedlichen Verhaltens der Diabetiker gegenüber dem Insulin teilte F a l t a den Diabetes in 2 Typen ein. So erwähnt er einen insulinempfindlichen oder von ihm auch als "rein insulär" bezeichneten Diabetes, der durch eine relativ kleine Menge von Insulin zu kompensieren ist, wobei jedes Zuviel an Insulin zu hypoglykämischen Erscheinungen führt. Dieser Typ zeichnet sich durch ein relativ hohes Glukoseäquivalent aus, einen progressiven Charakter und Neigung zur Ketonbildung. Von F e n z (1936) wird hier noch ein erhöhter Cholesteringehalt angegeben, der durch Insulin rasch auf Normalwerte herabgedrückt werden kann.

Sodann spricht F a l t a vom insulinresistenten, vorwiegend im Sinne der Gegenregulation extrainsulär bedingten Diabetes, der sich durch ein

n

niedriges Glukoseäquivalent, geringe Zuckerausscheidung im Radoslavschen Versuch, geringe Neigung zur Ketose und durch nur mässig erhöhte Cholesterinwerte, welche sich durch Insulin nicht herabdrücken lassen, sondern zum Teil noch einen Anstieg erkennen lassen, auszeichnet.

Anfangs unterschied F a l t a beim insulinresistenten Typ 2 Erscheinungsformen, wobei die eine dadurch charakterisiert sein sollte, dass nach Herabsetzung der Insulindosis erneut die Glykosurie auftrat, während weitere Steigerung der Insulindosis hypoglykämische Erscheinungen auslöste. Es bestand somit also eine geringe Insulin-Toleranz. Diese Form sollte z.B. bei Diabetikern mit infektiöser Prozessen und psychischen Erschütterungen auftreten. Die 2. Form der Insulinresistenz sollte durch eine hohe Insulin-Toleranz auffallen. Hier wurde also ein grosser Überschuss an Insulin vertragen, ohne dass es zu hypoglykämischen Erscheinungen kam. Andererseits konnte das Insulin plötzlich weggelassen werden, ohne dass besondere Stoffwechselstörungen auftraten.
Diese Form sollte besonders durch die Gegenregulation extrainsulärer Faktoren bedingt sein. Ein gemeinsames Kriterium dieser beiden insulinresistenten Formen war jedoch die Tatsache, dass selbst exzessiv hohe Insulindosen den BZ nicht zu Normalwerten bringen konnten.

Später wurde von F a l t a selbst diese Unterteilung der Insulinresistenz in verschiedene Gruppen verworfen, nachdem er die Feststellung machen konnte, dass eine geringe Insulintoleranz in eine hohe übergehen kann.

U m b e r gibt eine umfangreichere Klassifikation des Diabetes an, wobei er 1. eine extrainsuläre Reizglykosurie erwähnt, die nicht auf einer Inselinsuffizienz beruht und deswegen auch mit dem echten Diabetes nichts zu tun hat. Die Ursache der Glykosurie liegt hier in einer nervösen Fehlsteuerung, die durch einen gesteigerten Glykogenabbau in der Leber durch Adrenalinausschüttung stattfindet. Zu einer vermehrten Adrenalinausschüttung können hier Krankheiten der Hypophyse, des Zwischenhirns, der Schilddrüse, der Nebennieren und auch psychische Erregung führen. Die BZ-Belastungskurve verläuft hier wie beim Gesunden, wobei die Glykosurie jedoch durch Insulin nicht zu beeinflussen ist.

2.unterscheidet er die renale hypoglykämische Glykosurie, die identisch

ist mit dem von anderen Autoren als renaler Diabetes bezeichneten und die ebenfalls keinen Zusammenhang mit der Inselfunktion hat. Auch sie reagiert nicht auf die Insulin-Therapie.
3. Die insuläre Glykosurie, die auf ungenügender Insulinproduktion beruht und
4. die Mischformen, wo ein Insulinmangel mit einer Störung der Gegenregulation kombiniert ist. U m b e r setzt hier eine angeborene Minderwertigkeit des Inselsystems voraus.

Zur Prüfung der Insulinempfindlichkeit wurden von F a l t a verschiedene Verfahren angegeben, wobei er sich bei der Durchforschung der Insulinresistenz auf 3 Methoden stützte:
1. Die Radoslav sche Versuchsanordnung (BZ-Kurve nach Zufuhr einer gewissen Menge von Insulin im nüchternen Zustand)
2. Die Ermittlung des Insulinbedarfes, wobei die Patienten auf eine Standardkost gesetzt wurden.
3. Die Auslassmethode, welche darauf beruht, dass zu verschiedenen Zeitpunkten der Insulinbehandlung unvermittelt ein Tag das Insulin ganz weggelassen wird und die Wirkung dieser Massnahme auf BZ und Zuckerausscheidung beobachtet wird.

F a l t a stellte noch eine weitere Einteilung der Insulinresistenz:
1. Die passagere Insulinresistenz, die als infektiöse, psychogene, anaphylaktische, hepatogene und endokrine auftreten kann.
2. Die Dauerinsulinresistenz.

R a t h e r y (1929) unterscheidet eine partielle Insulinresistenz, die ziemlich häufig auftritt und deren Erscheinen auf mangelhafte Behandlung zurückzuführen ist von einer vollständen Insulinresistenz, deren Auftreten relativ selten ist.

H e r b s t (1937) hingegen teilt die Insulinresistenz klinisch in 2 Gruppen ein, wonach in die erste Diabetiker mit Acidose, in die 2. Diabetiker ohne Acidose gehören.

F r a n k unterscheidet von einer "echten" Insulinresistenz eine "scheinbare", sowie Formen und Phasen von Insulinresistenz.

Auch S t r a u s s kann von einer selten vorkommenden echten Insulinresistenz eine relative oder temporäre Resistenz unterscheiden.

Im Gegensatz zu diesen Einteilungen der Insulinunempfindlichkeit wird von vielen Autoren die echte oder auch die Dauerinsulinresistenz nicht anerkannt.

So spricht K a t s c h z.B. nur von insulinresistenten Situationen und stellt fest, dass die Insulinresistenz häufig nur eine Regulationsangelegenheit ist.

Eine absolute Insulinresistenz wird auch von B e r t r a m bezweifelt.

Ebenso lehnt S e r i o eine absolute Insulinresistenz ab und ist der Auffassung, dass die relative Insulinresistenz durch die Gegenregulation bedingt sei.

L a b b é meint, dass die meisten der insulinresistenten Fälle auf Irrtümern oder auf Fehlern und Mängeln der Diätvorschriften beruhen und M a l t e n (1938), der eine Insulinresistenz durch eine ausgewählte vegetarische, an KH-reiche Kost beseitigen konnte, ist der Ansicht, dass beim echten Diabetes eine Insulinresistenz nicht auftreten kann; sollte dies jedoch der Fall sein, so handelt es sich vorwiegend um eine Scheinresistenz, die durch Diätänderungen im Sinne reichlicher KH-Zufuhr wieder rückgängig gemacht werden kann.

Auch H i m s w o r t h (1939) sagt, dass Diabetiker die Fähigkeit haben, unter dem Reiz von KH-Zufuhr eine gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber dem Insulin zu entwickeln.

W e s s e l o w und G r i f f i t h s machten bei der kombinierten Insulin-KH-Belastung die Beobachtung:
je mehr sich die Kost der normalen Diät näherte, umso stärker war die Insulinwirkung.
H i m s w o r t h sieht die Besserung der Stoffwechsellage unter hoher KH-Zufuhr nicht in der vermehrten Insulin-Produktion, sondern in der gesteigerten Insulin-Aktivität. Aus dem unterschiedlichen Verhalten der

KH-Stoffwechsellage beim Diabetiker schliesst er darauf, dass das endogene Insulin erst durch einen unbekannten Faktor aktiviert werden muss, um wirksam zu werden.

Für den positiven Einfluss der reichlichen KH-Zufuhr auf die Insulinempfindlichkeit sprechen auch die 1956 durchgeführten Untersuchungen von H a l l e r. Beachtenswert war hier, dass nach Gemüsetagen bei 50 % der beobachteten Fälle eine Insulinresistenz auftrat, die mit einem Absinken der Alkalireserve einherging. H a l l e r meint, dass die Insulinresistenz hier durch das Anfachen der Gegenregulation bedingt sei und warnt deswegen vor einer Gemüsediät, besonders bei Patienten mit Gegenregulationsdiabetes.

Bezüglich der Häufigkeit des Vorkommens von Insulinresistenz herrschen ebenfalls auf Grund der Uneinheitlichkeit der Begriffsbestimmung verschiedene Ansichten.

S t r a u s s sagt z.B., dass das Versagen der Insulintherapie im Vergleich zu der grossen Zahl der Fälle, bei denen das Insulin die volle Wirkung entfaltet, verhältnismässig selten ist.

Auch R o s e n t h a l teilt diese Ansicht und meint, dass die Insulinresistenz zahlenmässig in der Therapie des Diabetes eine untergeordnete Rolle spielt.

Dem gegenüber kann die Statistik von F e l t a gestellt werden, der auf Grund der systematischen Anwendung der 3 Untersuchungsmethoden zeigen konnte, dass unter 74 Fällen von Diabetes nur 13 dem insulinempfindlicher Typ zugehörten, der grösste Teil einen insulinresistenten Einschlag verzeichnete und in 9 Fällen sogar eine ausgeprägte Insulinresistenz erkennbar war.

Gleich hohe Ergebnisse wurden auch etwas später von F e n z (1936) erzielt, welcher an Hand von 750 Diabetikern in 362 Fällen die Form des Diabetes bestimmen konnte. Es ergab sich ein erstaunliches Resultat dieser Statistik, wobei nur 34.2 % (124 Fälle) als insulinempfindlich befundet wurden und ein Prozentsatz von 51.4 als deutlich insulinresistent.

14.4 % gehörten der Mittelform an.

U m b e r und R o s e n b e r g prüften jeden zur Behandlung kommenden Fall auf seine Reaktion und stellten fest, dass unter insgesamt 300 Diabetikern nicht weniger als 15 refraktäre hyperglykämische Fälle vorlagen.

Entgegen der Meinung anderer Autoren vertritt F e n z auf Grund seiner Statistik den Standpunkt, dass das insulinresistente Verhalten der Diabetiker nicht so ein seltenes Vorkommnis sei, wie im allgemeinen angenommen werden würde und F r a n k pflichtet dieser Meinung bei.

F e n z glaubt, dass 50 % aller Diabetiker eine insulinresistente Komponente zeigen. Diese ist hauptsächlich bei Adipösen, insbesondere Fettsüchtigen (76.8 %), im höheren Lebensalter stehenden Personen mit erhöhtem Blutdruck und häufiger Komplikationsneigung vertreten.

Die insulinempfindliche Form tritt dagegen besonders im Jugendstadium auf (Alter bis zu 30 Jahren), hat eine relativ geringe Komplikationsrate und einen niedrigen Blutdruck. Dies wurde auch schon früher von F a l t a betont, indem er sich äusserte, dass der insulinresistente Typ bei älteren Personen viel häufiger ist, eine geringere Neigung zur Ketonkörperbildung hat und sehr häufig mit Adipositas und Hypertonie einhergeht. Somit soll also zwischen Blutdruck und Fettleibigkeit einerseits und Insulinbedarf andererseits eine Korrelation bestehen.

Anderer Auffassung sind D o n h o f f e r und L i p o s i t s, die eine solche Korrelation nur zwischen Lebensalter und Insulinbedarf geltend machen. Diese Korrelation würde zwangsläufig eine Unterscheidung zwischen Jugendlichem- und Altersdiabetes herbeiführen. Sie wenden sich auch gegen die Behauptung F a l t a s, dass die unterschiedliche Insulinempfindlichkeit ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal der Diabetesform darstellt.

Dass der Insulinbedarf selbst nicht stichhaltig dafür ist und dass man aus ihm keine Schlüsse auf die Besserung der Stoffwechsellage ziehen darf und dass aus der Abnahme des Insulinbedarfes nicht auf eine Erholung des

Inselorgans sondern auf eine Zunahme des Glukoseäquivalentes geschlossen werden muss, wurde an Hand grösseren Diabetikermaterials in früheren Arbeiten von F a l t a und F e n z beschrieben. Die Höhe des Insulinbedarfes wurde hier von 3 Faktoren abhängig gemacht:
Von der Zusammensetzung der Kost, vom Grad der Insuffizienz der Inselorgane und der Gegenregulation.
Auch die Typeneinteilung der Diabetesfälle, wie sie D o n h o f f e r und L i p o s i t s vornahmen - mager, normal und Fettleibigkeit - wird von F a l t a als unzureichend bezeichnet, da nur der Ernährungszustand vor Ausbruch des Diabetes und nicht im Verlaufe der Erkrankung massgebend ist. Im Jahre 1939 unterliegt die frühere Klassifikation F a l t a s, die auf einem unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismus in insulärer und extrainsulärer Genese beruhte, gewissen Änderungen von ihm, indem er meint:
"Es ist durchaus möglich, dass in allen Fällen von Diabetes eine Insuffizienz des Inselorgans vorliegt, dass aber besonders bei adipösen Personen mit zunehmendem Lebensalter meist zugleicht mit der Entwicklung einer Hypertonie die extrainsulären Faktoren mehr und mehr hervortreten."

Erwähnenswert sind hier auch die Untersuchungen von Insulintoleranz und Konstitution, die 1938 von M e y t h a l e r und E h e m a n n durchgeführt worden waren. M e y t h a l e r fand ebenfalls, unter Kontrolle der BZ und Pulskurve, bei den Pyknikern eine kräftige Gegenregulation, während Leptosome und Athletiker die durch Insulin hervorgerufene BZ-Senkung nur langsam zum kompensieren vermochten. Aus den Ergebnissen dieser Experimente zog M e y t h a l e r folgende Schlüsse: Bei den Pyknikern herrscht ein starkes Adrenalinsystem und ein starker Inselapparat und das hormonale Steuerungssystem steht unter hoher Spannung wobei das Adrenalinsystem überwiegt. Das gegensätzliche Verhalten der Leptosomen führt er auf ein schwaches Adrenalin- und Inselsystem zurück, was wiederum auf eine schwache Spannung des hormonellen Steuerungssystems schliessen lässt. Bei Athletikern vermutet M e y t h a l e r ein Überwiegen des Inselapparates bei insgesamt hoher Spannung des hormonellen Systems. Diese Beziehung zwischen Insulintoleranz und Konstitution wurde später auch, im Jahre 1949, von W i n k l e r an einem Gesamtmaterial von 817 Patienten, die eine Insulin-Schockbehandlung hinter sich hatten, geprüft. Auch er kam zu den gleichen Ergebnissen wie M e y t h a l e r,

indem er feststellte, dass die Pykniker eine wesentlich höhere Insulin-Toleranz als die Leptosomen besitzen, ohne dass die Unterschiede durch Körpergewicht und Alter bedingt wären.

Im Jahre 1954 wird von G a s t a l d i und Mitarbeitern an Hand von 145 psychiatrischen Kranken die Insulinempfindlichkeit geprüft, wobei als Test die erstrebte psychiatrische Schocktherapie diente. Auch sie kommen auf Grund der erzielten Ergebnisse zu dem Schluss, dass zum Auftreten des Schocks bei verschiedenen Patienten unterschiedliche Insulindosen benötigt werden und dass das Auftreten des Schocks abhängig ist von der Stärke der hormonalen Gegenregulation besonders von der Wirkung der Nebennieren.

S e r i o (1931) gibt für den insulinresistenten Diabetes ausser der Unterempfindlichkeit gegenüber dem Pankreashormon 3 Merkmale an:
1.) Guter allgemeiner Ernährungszustand
2.) Geringe Neigung zur Acidose
3.) Geringe Beeinflussbarkeit durch diabetische Massnahmen.

F r a n k (1926) meint, wenn man von einem insulinresistenten Diabetes spricht, so denkt man: "vielmehr an leichte Fälle mit ziemlich hoher KH-Toleranz, bei dem die Unterdrückung einer relativ geringen Zuckerausscheidung überhaupt nicht gelingt oder unverhältnismässig grosse Insulinmengen erfordert."

Auch R o s e n t h a l (1928) gibt an, dass von einem insulinrefraktären Zustande nur dann gesprochen werden kann: "wenn der Nutzwert der Insulin-Einheiten erheblich unter den Schwellenwert von 1 g Traubenzucker absinkt, wenn also das KH-Äquivalent der Insulin-E sich so stark verringert, dass die Zufuhr von je einer Insulin-E und mehr nicht mehr ausreicht, um pro Insulin-E je 1 g Zucker und weniger aus dem Harn zu beseitigen."

In diesem voller Unstimmigkeiten und Kriterien schwirrenden Problem der Insulinresistenz versucht H e r b s t (1937) Ordnung zu schaffen. Danach darf die Beurteilung der Insulinwirkung nicht von der Höhe des Nüchternblutzuckers des nächsten Tages sowie der Glukosurie abhängig gemacht werden, sondern massgebend für die Insulinresistenz soll allein das Ver-

halten des BZ unmittelbar nach der Insulingabe sein. Er ist also bestrebt, die Beurteilung der Insulinresistenz nur auf einem Kriterium aufzubauen, was sich auch in folgendem Satz des Autors erkennen lässt:

"Von Insulinresistenz kann nur dann gesprochen werden, wenn - unter dem Einfluss irgendwelcher Faktoren - unter vergleichbaren Verhältnissen, d.h. also bei etwa gleich hoher BZ, eine bestimmte Insulinmenge eine geringere Wirkung entfaltet, als man es sonst zu sehen gewohnt ist."

Wie aus den vielen Mitteilungen über die Insulinresistenz zu ersehen ist, kann sie auf mannigfache Ursachen im Stoffwechselprozess des Diabetikers zurückgehen. Der Begriff Insulinresistenz wurde oft weit gefasst. Es wurde darunter nicht nur ein absolut refraktäres Verhalten des diabetischen Stoffwechsels auf Fremdinsulin verstanden, sondern auch jede relative Verschlechterung der Insulinansprechbarkeit im Laufe der Erkrankung unter diesen Begriff eingeordnet. In neuesten Zeiten neigen die Autoren öfter dazu, die Faktoren der Insulinresistenz in engere Bahnen einzuordnen.

So erwähnt z.B. O b e r d i s s e im besonderen 3 Möglichkeiten die ein refraktäres Verhalten entstehen lassen können. Der erste Weg dazu ergibt sich dann, wenn das injizierte Insulin in abnorm grosser Menge im Urin ausgeschieden wird, was jedoch nicht durch Tatsachen bewiesen werden konnte.

Beherrscher dieser Methode wie U i b e r r a k und Z e l l, die ebenfalls an eine gleiche Störung dachten, gelang es jedoch nicht, Insulin im Harn nachzuweisen.

Als 2. Möglichkeit wird sowohl von O b e r d i s s e als auch von B ö h l k e angegeben, dass das Insulin bereits im strömenden Blut durch den regulatorischen Effekt humoraler Faktoren zerstört wird, bevor noch das Insulin an seine Wirkungsstätte - Leber und Muskeln - gelangen kann.

Die 3. Möglichkeit ergibt sich dann, wenn das Insulin zwar von den Körperzellen aufgenommen wird, hier jedoch infolge der Herabsetzung der zellulären Insulinansprechbarkeit nicht wirksam werden kann.

Die Behauptung, dass sowohl beim insulinempfindlichen wie auch beim resistenten Diabetes eine verminderte periphere Insulinwirkung besteht, wurde auch von G r i f f i t h s (1938) mitgeteilt und durch die Untersuchungen der arterio-venösen BZ-Unterschiede zu begründen versucht. Während bei normalen Menschen in 2 % der Fälle eine negative BZ-Differenz zwischen arteriellem und venösem Blut vorgefunden wurden, konnte beim insulinresistenten Diabetiker weder die arterielle Höhe des BZ noch die arteriovenöse beeinflusst werden.

Auch M o n a s t e r i o (1934) nimmt auf Grund seiner Untersuchungen eine grundsätzlich andere Stellung zu dem Problem der Insulinresistenz ein, negiert die Wirkung proteolytischer Fermente, Bakterientoxine und endokriner Faktoren. Er ist der Ansicht, dass die Ursache der Insulinresistenz zur Zeit noch unbekannt ist, aber aller Wahrscheinlichkeit nach muss sie in dem Gewebe selbst gesucht werden, da "wo die feinen Vorgänge des intermediären KH-Stoffwechsels sich vollziehen und wo das Insulin angreift."

Die Untersuchungen von H e r d w i c k und Mitarbeitern über den Insulin-Effekt bei Stoffwechselgesunden, Diabetikern und Acromegalen zeigten, dass während die Stoffwechselgesunden einen erheblichen Insulin-Effekt im Hinblick auf die Aufnahmefähigkeit der peripheren Muskulatur für Glukose erkennen liess, blieb dieser bei den Acromegalen aus und wurde durch eine Insulinresistenz ersetzt. Diese wurde von den Autoren in einer herabgesetzten Fähigkeit der Zellen für die Aufnahme von Insulin aus dem extrazellulären Raum erklärt.

Auch T y l e r und B e i g e l m a n berichten über einen Fall, bei dem der BZ-Spiegel von 1400 mg% nur mit einer so hohen Gesamtdosis wie 97740 E Insulin einigermassen reguliert werden konnte. Auch sie ziehen den Schluss, dass wahrscheinlich ein Fehlen bzw. eine Herabsetzung der Reizbarkeit der peripheren Gewebe bei manchen insulinresistenten Diabetikern die Ursache für die Verhinderung der Insulinwirkung auf den Glukosegehalt der Zelle darstellt.

S c h w a r t z und Mitarbeiter beschrieben in neuerer Zeit ein eigenartiges Krankheitsbild, wo der insulinrefraktäre Diabetes in Verbindung

mit einer allgemeinen Lipoatrophie gebracht wurde. Da im Serum ständig eine erhöhte Insulin-Aktivität und verzögerter Abbau des markierten Insulins und auf grosse i.v. verabreichte Mengen von Insulin nur eine verzögerte Reaktion des BZ zu bemerken war, schliessen Autoren, dass die primäre Störung vermutlich auf der fehlenden Fettspeicherung des subcutanen Mesenchyms beruht.

Dass die Insulinresistenz oft auf einer Unfähigkeit der Zelle, auf das verabreichte Insulin biologisch zu reagieren, beruht, wurde auch von S h i p p und Mitarbeitern erörtert und an Hand eines Falles demonstriert.

Die gleiche Feststellung traf F i e l d. Seine Mitteilung bezog sich auf eine 18-jährige Patientin mit Diabetes, bei der über Monate hinweg ein völliges Nichtansprechen selbst auf hohe Insulindosen zu beobachten war. Bemerkenswert war, dass noch 3 Monate nach Absetzen des Insulins eine 10-fach erhöhte Insulinaktivität im Blut vorlag. Dass es sich hier nicht um eine Insulininaktivierung, sondern um ein echtes Nichtansprechen des Gewebes auf Insulin handelt, wurde dadurch begründet, dass ein exzidiertes Fettgewebsstück der Patientin eine deutliche geringere Glukoseaufnahme bei Insulinzusatz aufwies, als die Kontrollen.

Eine gleiche Mitteilung aus dem Jahre 1963 stammt von D a w e k e und B a c h. Auch sie konnten im Serum der Patienten keine insulinzerstörende Kraft sowie insulinbindenden oder - neutralisierenden Antikörper vorfinden. Aus der insulinähnlichen Aktivität des Serums war auch zu ersehen, dass sie entweder normal, oder sogar erhöht, aber in keinem Stadium erniedrigt war. Die volle Insulinwirkung konnte auch in Hypoglykämieversuchen an der Maus festgestellt werden, indem das Patientenserum die Mäuse in keinem Fall gegen tödliche Insulin-Hypoglykämie schützte. Die Reaktionsfähigkeit des Fettgewebes auf Insulin, gemessen an der Glukose - 1 - C^{14}- Oxydation zu $C^{14}O_2$ war jedoch gegenüber dem normalen menschlichen Fettgewebe herabgesetzt. Daraus wurde geschlossen, dass der Insulinresistenz ein vermindertes Ansprechen der peripheren Gewebe auf die Insulinwirkung zugrunde liegt.

Die verminderte Insulinansprechbarkeit soll oft auf einer Dysfunktion geschädigter Zellelemente beruhen, in denen sich normalerweise die oxy-

dativen Stoffwechselvorgänge mit Hilfe des Insulins vollziehen. In der Muskulatur z.B. greift das Insulin im Zusammenwirken mit den Vitaminen des B-Komplexes in die oxydative Phase des Zuckerabbaues entscheidend ein.

Als Beispiel kann die Mitteilung von S a n i c a n d r o (1938) dienen, wo eine Insulinresistenz, die mit Insulinallergie kombiniert war, nicht mit Insulin zu durchbrechen war, sondern durch Vitamin-B-Präparate zum Abklingen gebracht werden konnte. S a n i c a n d r o nahm an, dass Vitamin-B eine Änderung des KH-Stoffwechsels mit sich führt.

So soll nach neuesten Erkenntnissen (Panzram) das Vitamin B 12 die Aktivität zahlreicher Enzyme und Coenzyme den KH-Stoffwechsel steuern. P a n z r a m bewies, dass sich nach Vitamin-B 12-Gaben die pathologische Glukosetoleranz normalisierte, eine Vergrösserung der arterio-venösen BZ-Differenz eintrat und das organische Serumphosphat stark verringerte. Die Kriterien bestätigen somit die kathalytische Wirkung von Vitamin B 12 auf den Glukoseumsatz.

Erwähnenswert ist, dass M a r t i n durch vitaminfreie Kost experimentell eine Insulinresistenz hervorrufen konnte, die nach Zufuhr von Vitamin B wieder verschwand.

Dass die Reaktionsfreudigkeit des Insulins in der Zelle durch mangelnde kathalytische Einflüsse gehemmt wird, berichtet auch S t e i g e r - w a l d t (1953). Durch seine Versuche konnte er die Insulinresistenz durch Verabreichung von Cocarboxylase durchbrechen. Er ist der Ansicht, dass die Cocarboxylase die oxydative Dekarboxylierung der Brenztraubensäure und möglicherweise auch die der Alfa-Ketoglutarsäure imstande ist, herbeizuführen. Daraus geht jedoch hervor, dass nur dann eine Wirkung der Cocarboxylase zu sehen ist, wenn eine Insulinresistenz durch geminderte Reaktionsbereitschaft bedingt ist.

H a u n z meint, dass von einer Insulinresistenz schon dann gesprochen werden muss, wenn der tägliche Insulinbedarf 200 E übersteigt.

Von M e y t h a l e r wird die Grenze noch tiefer gezogen, indem er

sagt, dass von einer Insulinresistenz bereits schon dann gesprochen werden kann, wenn der tägliche Bedarf an Insulin 140-160 E übersteigt. Diese Feststellung traf er, da bereits nach 40 E Insulin Hypoglykämieerscheinungen bei zwei pankreatektomierten Patienten auftraten.

Die Beobachtungen, die S m e l o (1949) an 54 insulinresistenten Diabetikern machte, verhalfen ihm zu der Äusserung, dass beim Auftreten des Phänomens Insulinresistenz 3 Momente eine besondere Rolle spielen:
1.) Allergische Sensibilisierung gegenüber dem Insulin
2.) Allgemeine endokrine Störungen
3.) Chronische Infekte oder Lebererkrankungen.

Dass es im Verlaufe der Insulintherapie zu allergischen Reaktionen kommen kann, sei es in Form von lokaler Hautreaktion, sei es in Form allgemeiner anaphylaktischer Reaktion mit Urticaria, Fieber und Erbrechen, war eine Tatsache, die bereits kurz nach Anwendung des Insulins beobachtet werden konnte. Derartig unerwünschte Insulinreaktionen, die zum Teil sogar als durch das Hormon hervorgerufene Komplikation gedeutet wurde, wurden bereits in Büchern über Zuckerkrankheit in den Jahren 1926 und 1927 von H i j m a n s, v a n d e n B e r g h, v o n N o o r d e n und I s a a k beschrieben. Die Vermutungen gingen dahin, dass die Reaktion von Nebenstoffen und besonders von der Eiweissgruppe des Insulinmoleküls abhängig ist.

Derartige Beobachtungen wurden auch in den Anfängen der Insulinära von F a l t a gemacht, wobei F a l t a sogar zu den bereits erwähnten Ursachen der Insulinresistenz noch eine anaphylaktische Insulinresistenz fügt, bei der der Insulinbedarf oft bis auf das 2- und 3-fache anstieg. Die Ursache sollte seiner Ansicht nach in den anfänglich noch ziemlich unreinen Insulinpräparaten liegen.

Die anaphylaktische Eigenschaft sollte besonders dem Schweinehormon anhaften, weniger dem des Rindes. Beim Wechsel der Marke des Präparates schwanden die allergischen Reaktionen.

Von N o o r d e n unterstreicht dazu:
"Die allergische Reaktion hängt aber nicht nur von der Beschaffenheit

des Präparates,sondern auch stark von der Empfindlichkeit der einzelnen Persönlichkeit ab."

Über einen Fall von Allergie mit Insulinresistenz wurde auch von M a l t e n berichtet, der die Sensibilisierung und Insulinempfindlichkeit bei seinen Patienten durch eine vegetarisch-kohlenhydratreiche Kost erreichen konnte.

1950 konnte J a r l ø v 3 Patienten mit Insulinallergie beobachten, wobei bei zweien noch zusätzlich eine Insulinresistenz vorlag. Auch er denkt in erster Linie an eine Präparatverunreinigung und empfiehlt Präparatwerchsel, Antihistamintherapie und Desensibilisierung.

Zur gleichen Zeit gerichtet William B. S h e r m a n über eine 38-jährige Patientin, bei der im Rahmen der Diabetesbehandlung eine Resistenz und Allergie gegenüber Insulin auftrat. Im Serum konnte ein Antikörper gefunden werden, den es gelang, auf Mäuse zu übertragen und der bei diesen ebenfalls eine Resistenz auslöste.
Es konnte eine Hautsensibilisierung nachgewiesen werden. Im Gegensatz jedoch zu den auf die Haut sensibilisierend wirkenden Antikörpern war die Wirksamkeit im Sinne der Neutralisation des Insulins im Serum von Wärmeeinwirkung unabhängig (56 Grad über 4 Std.) Präcipitintestversuche zwischen Serum und kristallinem Insulin w aren negativ.

Stanley S p o o n t (1951) berichtet über eine insulinresistente und allergische Diabetikerin. Der urticarielle Ausschlag konnte durch Antihistaminica nicht beseitigt werden. Im Hauttestverfahren wurden bei der Patientin verschiedene Insulintestverfahren auf Allergiereaktion geprüft, wobei es sich erwies, dass das kristalline Insulin am verträglichsten war. Im Serum wurden grosse Mengen insulininaktivierender Substanzen nachgewiesen. Der KH-Stoffwechsel konnte nur mit grosser Insulindosen - 500 E p.d. in fraktionierter Form - einigermassen beherrscht werden.

Wulf L ü b k e n teilte mit, dass er eine solche Allergie und Resistenz auf Insulin, die am 10. Behandlungstage auftrat, mit Antihistaminica günstig beeinflussen konnte.

Eine seltene Beobachtung machte L ö h r (1952) bei einem 57-jähr. Mann mit Haemochromatose, dessen Zwillingsbruder ein Jahr früher diesem Leiden erlegen war. Der anfangs gut einstellbare Diabetes verschlechterte sich prompt nach einem 3-tägigen Absetzen des Insulins zwecks Prüfung des Glukoseäquivalentes und manifestierte sich darin, dass nach Wiederanwendung des Insulins im Bereich der Injektionsstelle eine lokale Überempfindlichkeit der Haut auftrat. Die gleiche Reaktion machte sich auch bei Präparatwechsel bemerkbar und konnte erst durch Anwendung von Obst- und Gemüsekost und Desensibilisierung eleminiert werden. Bemerkenswert war, dass trotz des Verschwindens der Hautreaktion eine erhebliche Toleranzverschlechterung eintrat, wobei die Insulindosis von 40 E auf 320 E erhöht werden musste, und erst Wochen später auf 150 E reduziert werden konnte. Die Zuckerausscheidung in diesem kritischen Stadium betrug 180 g.

Olof L j u n g. konnte bei einer hereditär belasteten Diabetikerin nach Virtuminsulinpräparaten eine zunächst nur lokale aber dennoch schwere Reizerscheinung beobachten, die sich 3 Jahre später bei erneuter Insulinanwendung in eine allgemeine Urticaria und Gesichtsoedem ausdehnte. Die zugleich zunehmende Insulinresistenz machte erforderlich, dass die Dosis von 40 E auf 520 E erhöht wurde. Einmal umkristallisiertes Insulin erzeugte immer noch, wenn auch nicht in diesem Schweregrad, allergische Reaktionen, erst nach 7-maliger Umkristallisierung des Insulins machte sich keine Allergie mehr bemerkbar. Die Insulinempfindlichkeit konnte auf 40 E vollkommen wieder hergestellt werden und der Patientin konnte 8 Monate später ohne Auftreten der gleichen Erscheinungen gewöhnliches Insulin verabfolgt werden.

Ein ähnliches Desensibilisierungsverfahren mit kristallisiertem Insulin wird von M a r q u e t z angegeben, das bei 4 Fällen erfolgreich war. Er verabreichte, beginnend mit 1 /1000 E in wachsenden Dosen, mit Kochsalzlösung verdünntes Insulin intradermal. Nach erfolgter Desensibilisierung konnte auch in den von ihm behandelten Fällen normales Handelsinsulin vertragen werden.

Eine ähnliche Mitteilung machte A r m s t r o n g . Die schweren allergischen Erscheinungen traten hier bei einem 57-jähr. Mann mit bisher unbehandeltem Diabetes und Acidose nach Gabe verschiedener Insulinarten auf.

Auch hier gelang die Desensibilisierung und der Übergang zur Anwendung normaler Insulinarten.

M u s s o und G o l a y (1954) berichteten über 2 Patientinnen, bei denen nach Insulinapplikation lokale Unverträglichkeitserscheinungen auftraten. Der Prausnitz-Küstnersche Test sprach für das Vorhandensein von Antikörpern im Serum. Während bei der einen Patientin nur eine lokale Reaktion auftrat, machte sich bei der anderen eine generalisierte Urticaria und ein anaphylaktischer Schock bemerkbar. Bei dieser Patientin trat 7 Monate später zusätzlich noch eine Milchidiosyncrasie auf. Die Untersuchungen des Serums ergaben, dass in dem vor 7 Monaten entnommenen Serum die Insulinantikörper immer noch vorhanden waren, aber keine Antikörper gegen Kuhmilch vorlagen. In dem jetzt entnommenen Serum waren sowohl Insulinantikörper, als auch Milchantikörper nachweisbar.

Die Vermutung der Autoren, dass es sich hier um eine echte Antigen-Antikörperreaktion handelt, wird zunächst noch von I n d e r b i t z i n heftig bestritten. Ebenso bestreitet er, dass dem Insulinmolekül als solchem antigene Eigenschaften ohne sichere experimentelle und klinische Anhaltspunkte zuzuschreiben sind.

I n d e r b i t z i n (1954) berichtet über 3 Patienten, bei denen nach längerer Insulinbehandlung sowohl Cutanallergie wie Insulinresistenz auftraten. Und 1 Jahr später teilte er erneut über einen Fall von Diabetes mit, dessen Zuckerkrankheit bereits 8 Jahre erfolgreich mit Insulin behandelt werden konnte, bei dem jedoch anamnestisch eine Überempfindlichkeit gegen Insulin vorlag. Die Testungen verschiedener Insulinpräparate fielen zunächst negativ aus. Eine generalisierte Urticaria trat erst am 9. Behandlungstage mit NPH-Insulin-Lilly auf. Die Hauttestreaktion nach Prausnitz-Küstner war jetzt stark positiv. Nach Umstellung auf ein anderes Insulinpräparat - Insulin Vitrum - das mehrfach umkristallisiert wurde, traten hohe BZ-Werte auf und der Pat. verfiel in einen Komazustand. Es machte sich eine ausgeprägte Insulinresistenz bemerkbar, die auch durch sehr erhöhte Insulindosen wie 570 E nicht durchbrochen werden konnte. Während bei den 3 anderen erwähnten Patienten übliche Insulinpräparate reaktionslos vertragen wurden, lag hier nach Ausschaltung einer hormonalen Gegenregulation der Verdacht nahe, dass es sich

um eine Antigen-Antikörperwirkung handele. Unwahrscheinlich erschien auch, dass eine hormonelle oder infektiös bedingte Resistenz sich nur gegen einige Insulinpräparate richten könne. Die insulinblockierende Substanz im Serum des Patienten wurde im Tierversuch an der weissen Maus geprüft. Nach intraperitonealer Verabreichung von 0.02 E Insulin verschieden diese Tiere nach etwa 60-90 Minuten unter den Zeichen hypoglykämischer Konvulsionen. Wurde jedoch die gleiche Menge Insulin mit 0.5 ccm Patientenserum vermischt, so traten keine hypoglykämischen Erscheinungen auf. Weitere Experimente zeigten, dass das durch Cystein inaktivierte Insulin den insulinblockierenden Serumfaktor band, während das durch Hitzebehandlung in salzsaurem oder alkalischem Milieu vorbehandelte Insulin diese Eigenschaft nicht besass. Dies sollte ein Zeichen dafür sein, dass die Cysteinbehandlung den eigentlichen haptophoren Antigenteil des Insulins unbehandelt lässt, während Hitzebehandlung mit Säuren oder Laugen auch die unspezifischen Begleitproteine weitgehend zerstört.

Auf Grund dieser Beobachtungen nimmt Inderbitzin an, dass es die unspezifischen Begleitproteine in den Insulinpräparaten sind, die für die Bildung des Resistenzantikörpers in Frage kommen. Das Insulin selbst soll keinen Antigencharakter besitzen. Somit kann gesagt werden, dass oft insulinblockierende Faktoren im Serum mit gleichzeitigem Vorhandensein cutansensibilisierender Reagine einhergehen können, wobei I n d e r b i t z i n auf Grund seiner Untersuchungen übereinstimmend mit L o w e l l der Ansicht ist, dass das hautsensibilisierende Reagin thermolabil ist, während der insulinblockierende Serumfaktor von Insulinresistenten thermostabil ist und keine hautsensibilisierenden Eigenschaften hat.

Ausserdem konnte der Autor auch nachweisen, dass die Cutanreaktion auch auf inaktiviertes Insulin positiv ausfiel. In den vom Autor beschriebenen Fällen konnte die Desensibilisierung durch das nicht blockierend nur rein hautsensibilisierend wirkende NPH-Insulin-Lilly durchgeführt werden.

Von H e i n s e n und S c h e f f l e r wird 1955 sogar eine Allergie nach Verabreichung von reinem Kristallinsulin berichtet, die zeitweilig mit einer Insulinresistenz kombiniert war. Der Antigen-Antikörpermechanismus wurde im Prausnitz-Küstnerschen- Versuch und im Neutralisations-

test bestätigt. H e i n s e n äussert sogar die Vermutung, dass sich die Insulinresistenz nicht nur gegen exogenes Insulin, sondern auch gegen körpereigenes Insulin richtet.

1960 geht A r m i n soweit, dass er als Grund der gelegentlich beobachteten Insulinunwirksamkeit eine Antikörperwirkung gegenüber dem körpereigenen Insulin durch ein sog. "Antiinsulinserum" angibt. Dieses wurde durch einen Immunisierungsvorgang an Meerschweinchen gewonnen, nachdem diese zuvor mit einer rekristallisierten Bovin-Insulinemulsion behandelt worden waren. Nach kleinen Dosen von einem Meerschweinchenantiinsulinserum konnte Verfasser bei Ratten, Kaninchen und Katzen eine Hyperglykämie feststellen, die durch eine Neutralisation des endogenen Insulins durch die Antikörper im injizierten Serum entstanden sein sollte.

Bei Verabreichung dieses Antiinsulinserums, sei es intraperitoneal, sei es intravasal, konnte bei Ratten ein diabetisches Syndrom mit Hyperglykämie, Glykosurie, Polyurie, Ketonurie und Gewichtsabnahme bis zur Anurie und dem Tode des Tieres beobachtet werden, ein Syndrom also, das nach totaler Pankreatektomie auftrat.

Seit gut 30 Jahren wurde öfter beim Auftauchen des Insulinresistenzproblems die Frage aufgeworfen, ob der Antigen-Antikörpermechanismus für den erhöhten Insulinbedarf eine Rolle spielen könne. Da eine solche Antikörperbildung gegenüber dem Insulin eine Antigenwirkung des Insulins zur Voraussetzung hat, bedeutet die Frage, ob Antikörper gebildet werden, gleichzeitig die Frage, ob Insulin als Antigen wirken kann. Dass eine derartige immunologische Reaktion der zeitweilig auftretenden Insulinunwirksamkeit zugrunde liegen könnte, wurde bereits in den Anfänger der Insulin-Therapie des Diabetes mellitus von namhaften Autoren, besonders von F a l t a zur Diskussion gestellt.

Jedoch erst 20 Jahre nach der Einführung des Insulins in die Diabetestherapie wurde das Problem der Antikörperbildung beim Auftreten der Insulinresistenz immer mehr in den Vordergrund geschoben. Dies war wohl nicht zuletzt auf das Auftreten von Insulin-Allergien zurückzuführen, wobei dank der biochemischen Entwicklung die Struktur des Insulinmoleküls

und die Wirkungsart des Insulins näher erforscht werden konnte.

Einer der ersten Hinweise auf die Möglichkeit eines Antigen-Antikörpermechanismus stammt wohl von L o w e l l (1947). Er berichtete über das Auftreten einer Insulinallergie nach längerer Behandlungdauer, die zwar durch eine Desensibilisierung aufgehoben werden konnte, aus der sich jedoch nach weiteren 2 Wochen eine Insulinresistenz entwickelte. Um diese insulinneutralisierende Fähigkeit des Patientenserums festzustellen, wurde die BZ-senkende Wirkung eines Gemisches von Insulin mit Patientenserum an Mäusen geprüft. Der Insulinantagonist des Serums wirkte am stärksten, wenn er gleichzeitig mit Insulin injiziert wurde.

L o w e l l vermutet, dass in diesem Fall eine Antikörperreaktion vorliegt, und dass dieser Mechanismus im Gegensatz zu anderen Formen der Insulinresistenz bei jenen extrem resistenten Diabetikern vorliegt, bei denen 3-4000 E Insulin täglich verabreicht werden können.

Einen ähnlichen Fall von Insulinallergie und -Resistenz beschrieb wie bereits erwähnt, William B. S h e r m a n. Der Versuch an Mäusen ergab, dass der nachgewiesene Faktor im Serum der Kranken dieses gegen heterologes Insulin, jedoch nicht gegen menschliches Insulin schützte. Den Verdacht, dass es sich hier um Antikörper handelt, wollte S h e r m a n im positiven Ausfall des Hautsensibilisierungstestes für erwiesen sehen. Ein Präcipitinversuch zwischen Serum und kristallinem Insulin mislang jedoch.

Julian B. M a r s h und Niels H a u g a a r d geben eine Methode an, bei der der Einfluss menschlichen Serums auf die Glykosynthese bei Anwesenheit von Insulin im isolierten Rattenzwerchfell beobachtet wird und halten eine solche Versuchsanordnung zur Feststellung der insulininaktivierenden Stoffe für wesentlich.

Von Seiten verschiedener Autoren, wie bereits im Jahre 1928 von D ö p i s c h und H a s e n ö h r l, später auch von S c h r e i e r G l a s s, P o l l a k, B a n t i n g und anderen, wurde zum Nachweis dieser neutralisierenden vermutlichen Antikörper oder anderer zerstörender Substanzen Übertragungsversuche angestellt, indem man Serum von insulinresistenten Patienten mit Insulin versetzte und die blutzucker-

senkende Wirkung dieses Serum-Insulingemisches am Tier mit der eines Normalserum-Insulingemisches verglich. Solche Übertragungsversuche sind öfter geglückt.

R a u s c h - S t r o o m a n n (1953) ist dem Problem der Antikörperbildung nach Insulinverabfolgung im Tierversuch nachgegangen und zwar mit Hilfe eines Insulinempfindlichkeitstestes an Hand des BZ-Abfalles und unter Anwendung der Komplementbindungsreaktion. Seine Versuche wurden mit einem Insulinadjuvanskomplex nach F r e u n d an 21 Kaninchen durchgeführt. Dabei wurde die Hälfte der Versuchstiere bereits nach kurzer Zeit insulinresistent. Die resistenten Tiere ergaben im Gegensatz zu den nicht resistenten und zu den Kontrolltieren eine positive Komplementbindungsreaktion. Die erzeugte Insulinresistenz war noch 40 Wochen nach der letzten sensibilisierenden Insulininjektion nachweisbar. Bei den resistenten Tieren mit positiver Komplementbindungsreaktion war die Prausnitz-Küstner-Reaktion negativ, was dafür sprechen sollte, dass die Komplementbindungsreaktion durch neutralisierende Antikörper und nicht durch hautsensibilisierende Antikörper erzeugt wurde.

Für die Bildung solcher Antikörper wird die Eiweissnatur des Insulin-Moleküls verantwortlich gemacht. Der Autor glaubt auch, dass vom Insulin mehrere, zumindest 2 verschiedene Antikörperarten gebildet werden können. Einmal die neutralisierenden, mit der Resistenz zusammenhängenden und andererseits die für die allergischen Hautreaktionen verantwortlichen Antikörperarten.

Da die Erzeugung neutralisierender Antikörper im Tierexperiment nur mit besonderen, die Sensibilisierung fördernden Zusätzen gelingt, wird die Frage gestellt, ob ein reines Insulineiweiss überhaupt ein Vollantigen in diesem Sinne ist, dass es allein eine Antikörperbildung in Gang bringen kann. R a u s c h hält es für nicht ausgeschlossen, dass hier ähnliche Verhältnisse vorliegen, wie bei den niedermolekulären Haptenen oder Halbantigenen, die nur in Verbindung mit anderen, gewöhnlich eiweissartigen Substanzen sensibilisieren können. Nach eingetretener Sensibilisierung sind sie jedoch in der Lage, allein eine Antigen-Antikörperreaktion einzugehen.

H a r i n g t o n konnte auf diese Art ein gereinigtes Insulin durch

Anlagerung von Glukose und Thyrosin zum echten Antigen komplementieren.

R a u s c h ist der Ansicht, dass zirkulierende und zellgebundene Antikörper, also sog. Sessile, nicht parallel auftreten müssen und dass wahrscheinlich auch beim Menschen eine Immunität dem Insulingegenüber bestehen kann, ohne nachweisbare Antikörper im Serum. Es wird sogar die Frage aufgeworfen, ob es unter dem Depot-Insulin Resorptionsverzögerer gibt, die eine solche Sensibilisierung begünstigen können.

Dass Insulinresistenz und Insulinallergie nicht aneinander gebunden zu sein brauchen, konnte in Tierexperimenten auch von J o s l i n und L o w e l l gezeigt werden. An einem Patienten konnte L o w e l l das Aufeinanderfolgen von Insulinallergie und -resistenz studieren und hält deswegen die Existenz zweier verschiedener Antikörper für erwiesen.

De F i l i p p i s und J a n n a c c o n e glauben, in der Gamma-Fraktion des Serums insulinresistenter Patienten einen insulinneutralisierenden Stoff gefunden zu haben. Der Insulin-Bedarf der Diabetikerin, die hier untersucht wurde, stieg ohne erkennbare Ursache von 40-70 E täglich auf 460. Durch fraktionierte Elektrophorese wurde aus dem Blut der Patientin eine Lösung hergestellt, in der von den Bluteiweisskörperchen 96 % als Gamma-Globulin enthalten war. Wurde diese Gamma-Globulinlösung Ratten eingespritzt, so unterblieb die Hypoglykämie durch Insulin. Dabei erwies sich eine 4 %ige Lösung ebenso wirksam wie eine 12 %ige.

Eine seltene Beobachtung machte Bessie D i t u r i e bei einem Patienten nach totaler Pankreatektomie, bei dem zur Kompensation des KH-Stoffwechsels eine Tagesdosis von 150 E benötigt wurde. Gegenüber dem Leerversuch war eine Insulinwirkung erst nachmittags nachweisbar. Bei einer BZ-Höhe von 200 mg% traten bereits Schocksymptome auf. In der Bestimmungsmethode nach A r quilla liess sich vormittags ein hoher, nachmittags ein wesentlich niedrigerer Antikörpertiter gegen Kristallinsulin nachweisen. Autorin schliesst, dass die Insulinresistenz nach Pankreatektomie auf Antikörperbildung zurückzuführen sei.

Einen ähnlichen Fall teilt John D a v i d s o n mit, wo die Insulinresistenz mit einem Pankreas-Carcinom einherging. Die 49-jähr. adipöse

Patientin konnte bei der ersten Krankenhausaufnahme mit 44 E Altinsulin aus dem Koma gerettet werden. Das 2. Mal vermochten nicht einmal 9600 E Altinsulin innerhalb von 17 Std. den Tod zu verhindern. Die Sektion ergab ein stark undifferenziertes Adeno-Carcinom des Pankreascorpus, chronische Pankreatitis, Arteriosklerose, Erweichungsherd im Kleinhirn. Die nur in geringer Zahl vorhandenen Langerhansschen Inseln hatten ein normales Aussehen. Die Insulinresistenz wurde in diesem Falle nicht auf den malignen Tumor zurückgeführt, so dass seine Ursache unklar blieb.

B o r n s t e i n teilt mit, dass die alloxandiabetische Ratte, der Hypophyse und Nebennieren exstirpiert werden, ein subtiles Testobjekt für alle Substanzen ist, die den BZ beeinflussen. Nach Verabreichung von Plasma von diabetischen Menschen an diese Tiere nimmt die Empfindlichkeit gegenüber Insulin sehr stark ab. Dieser Effekt bleibt bei insulinhaltigem Plasma aus.

C a n d e l a (1955) untersuchte die Insulin- und Antiinsulinwirkung des Plasmas von gesunden und kranken Menschen. Seine Methode beruht auf der vergleichenden Auswertung des Zuckerverbrauches und der Glykogenbildung von Rattenzwerchfellschnitten, die mit nativem Plasma, mit Plasma und Cystein und mit Plasma und Insulin bei einer Glukosekonzentration von 250 mg% inkubiert werden. Aus den jeweiligen Ergebnissen schliesst man auf Plasmainsulingehalt und Antiinsulineffekt. Bei 4 stoffwechselgesunden Patienten wurden 2.3×10^4 bis 2.1×10^5 E Insulin auf ml Plasma gefunden, bei 7 Addisonkranken zwischen 1.1×10^4 + 0 E Insulin auf ml Plasma. Zur Feststellung des Antiinsulineffektes wurde vom Autor eine Grössenordnung von 0.5 angegeben. In 2 Seren Stoffwechselgesunder sowie bei 6 Addisonkranken liess sich ein Antiinsulineffekt der Grössenordnung von 0.5 - 1 nachweisen. Beim Cushing-Syndrom lagen die Antiinsulinaktivitäten in der Grössenordnung bei 2.

In der folgender Zeit traten immer öfter Mitteilungen über das Vorliegen von Antikörpern bei insulinresistenten Diabetikern in den Vordergrund. Im In- und Ausland wurde eine deutliche Tendenz bemerkbar, das Problem der Insulinresistenz auf immunologische Basis zu bringen.

So wurde von Michael C a y e bei einer 36-jähr. Patientin mitschwerem insulinresistenten Diabetes im Serum ein Faktor in der Gamma-Globulinfraktion nachgewiesen, der imstande war, die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin aufzuheben.

Eine langwierige Methode zur Lokalisierung des insulinneutralisierenden Faktors im Serum des insulinresistenten Patienten, dessen Prinzip auf der Zonenelektrophorese beruht, wurde 1955 von S e h o n und Mitarbeitern durchgeführt. Das Blut wurde der insulinresistenten Patientin nüchtern abgenommen, nachdem 18 Tage lang kein Insulin verabreicht worden war. Für das Vorliegen einer Insulinresistenz sprach eine sehr hohe tägliche Dosis von 500 E Altinsulin. Der BZ lag bei 390 mg% und es wurde bis zu 190 g Glukose pro Tag ausgeschieden, ohne dass Ketonkörper im Harn gefunden wurden. Vor der Untersuchung wurde das Serum der Patientin 10 Monate bei - 10 Grad C. aufbewahrt. Ausserdem wurde das Serum von Glukose befreit, so dass dieses weniger als 9 mg% reduzierende Substanzen enthielt. Der Nachweis des insulinneutralisierenden Faktors im Serum und in elektrophoretisch abgetrennten Fraktionen erfolgte nach L o w e l l an 18 Stunden hungernder Mäusen mit einer unmittelbar vor der intraperitonealen Injektion hergestellten Mischung von 0.2 ccm Serum und 0.01 E kristallinisches Zinkinsulin in 0.5 ccm Salzlösung. Der BZ wurde aus 0.1 ccm Schwanzvenenblut vor der Injektion und 45 Minuten nachher bestimmt. Während das Serum der insulinresistenten Patientin eine vollständige Neutralisierung der Insulinwirkung an der Maus bewirkte, sank der BZ der Tiere nach der Injektion von Normalserum + Insulin durchschnittlich um 52.6 %. Bei der Injektion der einzelnen Serumfraktionen wurde die stärkste insulinneutralisierende Wirkung nach Verabreichung der Gamma-2-Globulinfraktion beobachtet. Antikörper gegenüber dem Insulin konnten mit den üblichen Methoden nicht nachgewiesen werden. Die Verfasser kommen jedoch zu dem Schluss, dass die insulinneutralisierende Wirkung Antikörpern zuzuschreiben ist, die mit den Gamma-Globulinen assoziiert sind.

1956 berichtete S t e i g e r w a l d t, dass es ihm gelungen sei, bei 11 Diabetikern mit relativer Insulinresistenz im Haemagglutinationstest und Insulin-Coombs-Test Insulinantikörper nachzuweisen. Dabei konnte beobachtet werden, dass der Antikörpergehalt starken Schwankungen unterworfen ist und dass sein Auftreten auch von der Stoffwechselverschlechte-

rung, wie dies z.B. bei Infekten der Fall ist, abhängt. Es wird darauf hingewiesen, dass insulinresistente Fälle ohne Antikörpernachweis vorkommen können, für die andere Mechanismen bestehen müssen.

A r q u i l l a (1956) konnte an Kaninchen mit grosser Regelmässigkeit Antikörper gegen Insulin erzeugen. Die Antikörper wurden durch das Auftreten einer Hämagglutination oder Haemolyse von mit Insulin konjugierten Schaferythrozyten nachgewiesen. Präcipitinversuche verliefen jedoch negativ.

K r e u t z e r (1956) und Mitarbeiter beobachteten eine ausgeprägte Resistenz bei einer 67-jähriger Frau gegen Rinder-Insulin, jedoch nicht gegen Schweine-Insulin. Dies machte sich in der BZ-Höhe bemerkbar, die stets bei Verwendung des Rinder-Insulins trotz hoher Dosen anstieg, während bei niedriger Dosierung mit Schweine-Insulin ein BZ-Sturz und Zukkerfreiheit des Urins beobachtet wurde. Die Unwirksamkeit von Rinderinsulin konnte deutlich durch Insulin-Belastungsproben hervorgehoben werden. An Meerschweinchen wurde bewiesen, dass das Serum der Patientin Stoffe enthielt, die Rinder-Insulin stark und Schweine-Insulin nur in geringem Masse neutralisierten.

Der Haemagglutinationstest ergab ein positives Ergebnis mit Rinder-Insulin auch noch bei einer Serumverdünnung von 1:320, während die Haemagglutination mit Schweine-Insulin bei einer Serumverdünnung von 1:100 negativ ausfiel. Es wird die Ansicht vertreten, dass eine solche spezifische Resistenz gegen Insulin einer bestimmten Tierart in einigen Fällen auf der Formung der Antistoffe beruht.

Eine interessante Beobachtung machten C o l w e l l und W e i g e r (1956) bei einem 48-jährigen Patienten mit Hämochromatose und schwerer labilen Diabetes mit vorübergehender schwerer Insulinresistenz, die sich dadurch kennzeichnete, dass der Patient monatelang einen täglichen Insulinbedarf von 2000 und 4000 E und im Laufe mehrerer Wochen sogar einen Bedarf von 11400 E hatte. Es erwies sich, dass das gesamte Serumprotein, insbesondere aber das Gamma-Globulin, mit dem erhöhten Insulinbedarf bis auf 8 bzw. 3.3 g% anstieg.

Die Untersuchungen des Insulinhemmungstiters in Anlehnung an die von L o w e l l angegebene Methode ergab, dass dieser doppelt so hoch war, wie die der Kontrollseren.

Die Insulinhemmung ging durch Dialyse des Serums nicht verloren und wurde auch durch wochenlange Aufbewahrung in der Kälte nicht zerstört. Nach der Fraktionierung des Serums fand sich die insulinhemmende Wirkung in der Gamma-Globulinfraktion, während die anderen Serumfraktionen, wie auch das Gamma-Globulin von normalen Personen, keinen insulinhemmenden Effekt aufweisen konnten. Sehr bemerkenswert war, dass die Insulinhemmung auch dann beobachtet wurde, wenn Insulin und Gamma-Globulin den Mäusen an verschiedenen Stellen injiziert wurden.

Die Verfasser weisen darauf hin, dass ähnliche Vorgänge, wie sie hier in extremem Ausmass beobachtet wurden, womöglich in geringerem Umfang überhaupt beim Diabetes von Bedeutung sind.

Bemerkenswert in der Mitteilung von P r e s l a n d und T o d d (1956) ist die Feststellung, dass bei einer insulinresistenten fettleibigen Diabetikerin verhältnismässig grosse Mengen Insulin im Blutplasma an das Beta-Lipoprotein gebunden waren. Mit dem Serum der Patientin konnte an der Ratte eine Hypoglykämie erzeugt werden und der isolierte Rattenmuskel wurde zur Glykogenbildung gereizt.

Bei einer insulinresistenten Diabetikerin mit einem Insulinbedarf von 1500 E/ p.d. konnte Y a n k e l o w i t s c h (1956) unter Kontrolle der Glukoseaufnahme durch die Muskulatur und der Glykogensynthese im Serum der Patientin einen insulinneutralisierenden Faktor feststellen. Ausserdem konnte gezeigt werden, dass das Serum Antikörper enthielt, die sich sowohl durch Hautsensibilisierung, wie auch durch Haemagglutination bemerkbar machten.
Die Elektrophorese des Serums verzeichnete keinen Anstieg der Gamma-Globulin-Fraktion.

Wie aus den ersten Mitteilungen über den Antikörpermechanismus der Insulinresistenz hervorgeht, wurde das Vorliegen von diesen Antikörpern fast grundsätzlich der Gamma-Globulinfraktion zugeschrieben. In der fol-

genden Zeit, mit Verfeinerung der Untersuchungsmethoden, häuften sich die Beobachtungen, dass die Antikörper ebenfalls in der Alpha- und Beta-Fraktion der Globuline festgestellt werden konnten.

So beschreibt James F i e l d (1956) einen bisher unbekannten- im Serum zirkulierenden - Insulinantagonisten bei Patienten mit diabetischer Acidose. Dieser Antagonist trat grundsätzlich in den ersten 6-9 Stunden nach Einsetzen der Insulinbehandlung auf, verhielt sich wie ein Eiweisskörper, war nicht dialysierbar und konnte durch Erhitzen auf 100 Grad nach 4 Minuten zerstört werden. In der Elektrophorese wanderte er mit den Alpha-1-Globulinen. Man stellte fest, dass er kein Lipoproteid ist und durch Haemotrypsinverdauung zerstört wird. Er konnte gut von Hydrocortison, Wachstumshormon, Glucagon und Insulinase unterschieden werden. F i e l d nimmt an, dass dieser Antagonist im Rattenzwerchfellversuch unabhängig von Insulin, schnell und fest an den Zwerchfellmuskel gebunden wird und dann dem Insulin entgegenwirkt, dessen Effekt er aufhebt.

In seinen späteren Untersuchungen über das Vorliegen von Insulin-Inhibitoren bei Diabetikern mit chronischer Insulinresistenz, die bereits als solche angesehen wurde, wenn der tägliche Insulinbedarf mehr als 200 E betrug, fand der Autor bei 9 von 10 Fällen eine vermehrte Bindung des Insulins an insulinbindende Eiweisskörper im Vergleich zu dem Blut von insulinempfindlichen Patienten. Er konnte eine gute Korrelation zwischen der nachgewiesenen Insulinbindung und den festgestellten Insulinantagonisten sehen. Gleichzeitig wurde bemerkt, dass bei einigen Patienten das Serum-Gamma-Globulin erhöht war. Jedoch nur bei 2 von diesen 10 Kranken war das Serum in der Lage, die Wirkung von 0.2 E Insulin im Rattendiaphragmaversuch aufzuheben. Mit einem empfindlicheren System, wie es der Test an der fastenden Maus ist, konnten in weiteren 2 Fällen Insulinantagonisten festgestellt werden.

B e r s o n (1954) und Mitarbeiter versuchten durch die i.v.Zufuhr von durch J 131 markiertem Insulin die Art des Insulintransportes im Blut zu bestimmen. Sowohl im gefällten Eiweiss wie in den überstehenden Lösungen war Radioaktivität nachweisbar. Es stellte sich heraus, dass bei Personen, die monate- und jahrelang mit Insulin vorbehandelt worden waren,

die Fraktion der an Eiweiss gebundenen Radioaktivität weit stärker vertreten war als bei der Kontrollgruppe. Es erwies sich jedoch später in vitro-Versuchen, dass die mit Eiweiss fällbare Radioaktivität nicht von reinem Insulin - J 131 stammt, sondern von einem sich langsam bildenden Umwandlungsprodukt. Das unveränderte Insulin - J 131 ist nicht fällbar und verschwindet rasch aus dem Blut.

Bei Normalpersonen und bei Diabetikern, die erst kurze Zeit insulinisiert worden waren, verschwanden bereits nach 40 Minuten 50 % dieses Insulins. Dieser Vorgang spielte sich langsamer bei Patienten ab, die längere Zeit Insulin erhielten. Verfasser meinen, dass sich bei diesen offenbar ein insulintransportierender Antikörper bildet, der elektrophoretisch mit den Gamma-Globulinen läuft, was ja auch durch die Untersuchungen mit der Ultrazentrifuge bestätigt wurde. Durch J 131 markiertes Insulin als Indikator konnte somit im Serum insulinvorbehandelter diabetischer wie auch nichtdiabetischer Patienten mittels Papier- und Stärkeelektrophorese sowie Ultrazentrifugierung ein insulinbindendes Globulin nachgewiesen werden, dessen Vorhandensein mit verzögertem Insulinschwund aus dem Blut dieser Patienten einhergeht. An Hand dieser differenten Befunde bei lang und kurz insulinisierten Diabetikern werden 2 Antikörper angenommen, je nach der Bildungsgeschwindigkeit. Verfasser schliessen aus diesen Untersuchungen auf eine klinische Bedeutung, nachdem bei der Insulinresistenz starke Antikörperkonzentrationen auftreten, und so sind zur Absättigung grosse Insulinmengen erforderlich. Daraus ergibt sich auch, dass, selbst durch die Unterbrechung der Insulin-Medikation, Hypoglykämien auftreten können, wenn Insulin von diesem Komplex langsam abdissoziiert. Der vorübergehend erhöhte Insulinbedarf bei akuten Infektionen kann somit zumindest teilweise auf eine unspezifische Stimulierung der Antikörperproduktion zurückgeführt werden. Spätere Untersuchungen der Autoren zeigten, dass sich dieser Antigen-Antikörperkomplex in der Gegend der schnellsten Gamma- und der langsamsten Beta-Globuline in der sog. Gamma-Beta-Zwischenzone befindet.

In den folgenden Arbeiten dieser Autoren wird noch näher auf diesen Insulin-Insulinantikörperkomplex eingegangen, wobei betont wird, dass die Bildung dieses Komplexes reversibel ist, so dass ein Gleichgewicht zwischen freiem und gebundenem Insulin entsteht. Diese Gleichgewichtskon-

stante ist jedoch bei nichtresistenten Patienten wesentlich höher als bei resistenten, was nach dieser Darstellung auf eine vermehrte Produktion von Antikörpern bei diesen hinweisen soll.

Dieses Gleichgewicht zwischen freiem und gebundenem Insulin ist abhängig von der Insulinkonzentration.
An insulinempfindlicher und insulinresistenten Patienten konnte gezeigt werden, dass das Serum von insulinempfindlichen Patienten imstande ist, bis zu 100 E Insulin p.d. zu binden, während bei insulinresistenten Patienten das Bindungsvermögen bis zu 500 E reichte. Hinsichtlich seiner Bindung an die Antikörper ist Insulin 1-wertig, dagegen soll der Antikörper 2 Valenzen mit unterschiedlicher Affinität zum Insulin besitzen, von denen die Valenz "a" die grössere Affinität besitzt.

B e r s o n untersuchte auch das Bindungsvermögen verschiedener artspezifischer Insuline. Aus diesen Untersuchungen wird gefolgert, dass für die antigene Eigenschaft der einzelnen artspezifischer Insuline sowie für die Reaktion mit den Antikörpern zumindest teilweise die Unterschiede in der Aminosäurefrequenz der Insuline verantwortlich sind.

Auch Autoren wie B u r o w s , P e t e r s , L o w e l l und andere bestätigen, dass dem Serum insulinresistenter Diabetiker zugesetztes radioaktives Insulin in der Papierelektrophorese mit den Gamma-Globulinen wandert. Wurde das Insulin dem Serum stoffwechselgesunder oder nicht insulinresistenter Diabetiker zugefügt, so konnte eine solche Erscheinung selten beobachtet werden. Aus dieser Erkenntnis wird geschlossen, dass bei einer Insulinresistenz Antikörper vorliegen, die das Insulin zu einem inaktiven, jedoch löslichen Komplex binden.

Y a l o w und B e r s o n (1957) wollen sogar eine Identität zwischen Insulinasehemmer und insulinbindendem Globulin sehen. In ihren Untersuchungen gehörten nämlich Insulinasehemmer und insulinbindender Antikörper immer der gleichen Aethanolfraktion an. Sie konnten feststellen, dass sämtliche Seren, welche Leberinsulinase hemmen, ebenfalls den insulinbindenden Antikörper enthielten. Diese Eigenschaften konnten im Serum und Plasma nicht insulinvorbehandelten Patienten nicht gesehen werden.

Es fehlten auch keine Versuche quantitativer Antikörperbestimmung. So konnten M o i n e t und M a r s t o n feststellen, dass bei einer Zahl von 69 Patienten, bei denen der Insulinantikörpertiter untersucht wurde, wobei dieser eine Abhängigkeit von der KH-Stoffwechselstörung zeigte, der Titer zwischen 1:20 und bei zunehmender Insulinresistenz bei bis zu 1:10240 lag. Von diesen 69 Patienten agglutinierten nicht einmal 26. Die annähernd gleichen Ergebnisse konnten im Tierversuch an Kaninchen gefunden werden, die 5-6 Monate immunisiert worden waren.

S k o m und T a l m a g e (1958) stellten fest, dass zwischen prozentualem Insulinbindungsvermögen des Serums und der Dauer der Insulinisierung keinerlei Beziehungen bestehen. An 10 Patienten konnte gezeigt werden, dass nach Absetzen der Insulintherapie das Serum keine oder nur geringe insulinbindende Fähigkeit innehatte, im Gegensatz zu der gut ausgeprägten insulinbindenden Fähigkeit des Serumeiweisses bei kontinuierlich behandelten Diabetikern. In einem Falle liessen sich jedoch sogar 3 Jahre nach Absetzen des Insulins noch Antikörper nachweisen. 12 gesunde Kontrollpersonen, darunter aber auch Diabetiker, die kein Insulin erhielten, besassen keine Insulinantikörper. Die Verfasser kommen zu dem Schluss, dass die nicht präcipitierenden Insulinantikörper erst während einer Insulintherapie auftreten, und dass zwischen ihnen und der Insulinresistenz keine Beziehungen bestehen. Die Insulinresistenz wird dadurch erklärt, dass der Abbau des gebundenen Insulins hier nicht beschleunigt ist. Auch ihrer Ansicht nach ist die Insulinantikörperbildung reversibel.

So soll auch nach D o w n i e (1957) die Insulinresistenz als vorübergehender Zustand im intermediären Stoffwechsel mit Fehlen von Insulin im Blutplasma vorkommen, sie kann sich aber auch als Dauerzustand mit nachweisbar vorhandenem, reichlich zirkulierendem Insulin manifestieren. Als Beispiel soll die Insulinresistenz bei Fällen mit schwerer Acidose dienen, da diese nach Ansicht des Autors unabhängig von der Anwesenheit oder vom Fehlen des im Blut zirkulierender Insulins auftreten kann.

Manche Autoren, wie V a l l a n c e - O w e n (1958) und Mitarbeiter wollen den Insulininhibitor in der Albuminfraktion sehen, wobei auch im Blut von Normalpersonen dieser Hemmstoff auftreten soll, der jedoch im Plasma von Diabetikern in deutlich grösseren Mengen vertreten sein

soll. Es war jedoch nicht klar, ob es sich hier um das Albumin selbst handelt, oder um einen an das Albumin gebundener Stoff. Die Verfasser kommen jedoch ebenfalls auf Grund der Unterschiede dieser antagonistischen Aktivität zwischen Normalpersonen und Diabetikern zu dem Entschluss, dass zum Auftreten der antagonistischen Wirkung die Anwesenheit von Insulin oder insulinartigen Substanzen notwendig sei.

Ja es finden sich sogar Autoren wie K a l a n t (1958), die die insulinbindenden und haemagglutinierenden Antikörper, die ihres Erachtens noch in den Beta-Globulinen vertreten sind, nicht für die verminderte Insulinempfindlichkeit verantwortlich machen. Zu diesem Entschluss kam man, da nach Infusion von Serum insulinbehandelter Diabetiker an Kaninchen ohne Stoffwechselstörung dies zwar zur Globulinbindung des Insulins führte, sich jedoch keine Störung der Insulinwirkung bemerkbar machte.

S c h e i f f a r t h (1959) bezweifelt sehr, dass Insulinresistenz und Allergie gegen Insulin durch Antikörperbildung gegen dieses verursacht werden. Bei Verwendung des Insulins als Antigen konnte er nur bei 27 probanten Seren von 110 untersuchten Diabetikern, also nur in 25 % der Fälle, eine positive indirekte Hämagglutinationsreaktion sehen. Der tägliche Insulinbedarf bei diesen 27 Diabetikern lag zwischen 20 und 200 E Insulin, wobei das Gros dieser Diabetiker schwer einstellbar war und 2 von ihnen sogar eine ausgesprochene Insulinresistenz, gemessen an Hyperglykämie und Glykosurie, zeigten. Hier fiel die indirekte Haemagglutination besonders stark aus. Nach Ansicht des Autors ist von grosser Bedeutung, dass in dieser Gruppe von Diabetikern besonders schwere Begleitkrankheiten vorlagen, wie Lebercirrhose, Cholangitis, Nephritis, chron. Cholecystitis und Haemochromatose. Besonders stark war die Haemagglutination bei diesem Fall von Haemochromatose. Bei Verwendung von Leberextrakt als Antigen konnten die gleichen Ergebnisse wie nach Anwendung von Insulin erzielt werden. Sehr bemerkenswert ist die Tatsache, dass bei 62 ausgewählten Krankheitsfällen ohne Diabetes nach Verwendung von Insulin und Leberextrakt als Antigen in gleicher Stärke die positiven Haemagglutinationsteste auftraten. Diese Reaktion trat jedoch nicht bei einer weiteren Kontrollgruppe von 71 gesunden sowie bei 75 % der übrigen Diabetiker, die keinerlei Begleiterkrankungen aufzuweisen hatten, auf. Die bei positivem Haemagglutinationstest nachgewiesenen Agglutinine

hatten keinen Komplementverbrauch, waren thermostabil, zeichneten sich durch Absorbierbarkeit aus, traten im Ph-Bereich von 5.6 bis 9.0 auf, hatten keinen Spezifitätscharakter und lagen elektrophoretisch im Bereich der Gamma-Globuline.

Die gleichen Beobachtungen machte übrigens M i t c h e l l (1960) indem er feststellte, dass dem Serum insulinresistenter Diabetiker zugesetztes, markiertes Insulin zusammen mit der Gamma- oder der Gamma-Beta-Globulinfraktion wandert, im Gegensatz zu der Normalseren, wo dieses mit der Beta- oder Alpha-Globulinfraktion wandert. Freies Insulin dagegen geht mit der Albuminfraktion.

Die Tatsache, dass die positiven Befunde sowohl bei Diabetikern, wie auch bei Nichtdiabetikern bei Verwendung der beiden Antigene auftrat, lassen nach Ansicht von S c h e i f f a r t h daran zweifeln, dass die agglutinierenden Faktoren überhaupt als Antikörper anzusprechen sind, und er bezeichnet diese unspezifischen Faktoren oder Agglutinine als Pseudoantikörper.

Nach Durchführung der Versuche mit markiertem Insulin sahen P r o u t und K e t i m s (1959) dass der Insulinbedarf von Reversibilität und Ausmass der Dissoziation des Insulin-Globulin-Komplexes sowie der Produktion des Insulins bindender Globuline abhängig war. Höhere Insulindosen führten somit zu einer grösseren Sättigung des Globulins und im Endeffekt zu einem höheren Anteil von freiem Insulin im Serum, dass seine hormonale Wirkung im KH-Stoffwechsel voll entwickelt.

Des öfteren tauchen jedoch auch Mitteilungen auf, die nicht nur das Entstehen von herabgesetzter Insulinwirkung, sondern sogar auch das Auftreten von Gefässstörungen, wie Retinitis diabetica, dem insulinbindenden Faktor zuschreiben. So konnte B o r n s t e i n an 47 jugendlichen Diabetikern mit einer über 15-jährigen Krankheitsdauer beobachten, dass die arteriellen Komplikationen, sei es in Netzhautveränderungen oder Nierenstörungen nicht zu der Schwere des Diabetes in Beziehung stand. Bei 13 Diabetikern mit derartigen Gefässerkrankungen wurde eindeutig der insulinbindende Faktor festgestellt. In der Kontrollgruppe von 12 Diabetikern, die keinerlei Gefässtörungen aufwiesen, konnte nur ein posi-

tives Ergebnis bei 4 Patienten gesehen werden.

G u n d e r s e n (1960) stellt sogar die Hypothese auf, dass der Beginn des Diabetes möglicherweise nicht die Folge einer verminderten Insulinproduktion ist, sondern schon primär eine Folge der Inaktivierung des Insulins durch Bindung darstellt.

Von Seiten anderer Autoren wie F r i e d l a n d e r (1959) und B e s a n z o n werden hingegen 2 spezielle Antikörper angenommen. Dabei soll der eine Antikörper thermolabil und in der Beta-Globulin-Fraktion lokalisiert sein und wird als Ursache der Insulinallergie angesehen, während der andere Antikörper thermostabil ist, der Gamma-Globulinfraktion zugehören soll und die Ursache der Insulinresistenz sein soll.

Auf Grund der im Schrifttum oft so unterschiedlicher Ergebnisse der Antikörpernatur sowie der unterschiedlichen Untersuchungsmethoden und Techniken, die nicht frei von Irrtümern waren, unternahmen S t e i g e r w a l d t (1960) und Mitarbeiter neuestens den Versuch, der Antikörpernatur sowie ihrer Bildungsstätte näher zu kommen. Da in der Serologie der Nachweis spezifischer Antigene unbedingt auch auf Präcipitationsreaktionen aufgebaut werden muss, benutzten die Autoren Ouchterlony-Plattentest und die Immuno-Elektrophorese. Zwecks Lokalisierung der Antikörperbildungsstätte wurde mit J 131 markiertes Insulin und zum erster Mal Insulin-Fluoreszein verwandt. Die Antiseren wurden von mit hohen Dosen Insulin immunisierten Kaninchen entnommen.

Es zeigte sich, dass die Kaninchen-Immunseren mit reinstem Kristall-Insulin präcipitieren und bilden im Ouchterlony-Plattentest und in der Immuno-Elektrophorese 2 zwiebelschalenförmige übereinandergelagerte Präcipitationslinien, aus denen Verfasser schliessen, dass das Insulin 2 unterschiedliche immunologisch-determinante Gruppen enthält. Die präcipitierenden Antikörper richter sich dabei nicht gegen die hormonelle Wirkungsgruppe des Insulin-Moleküls. Daraus geht hervor, dass die erzielte Immunität nicht durch die zirkulierenden Antikörper bedingt ist, obwohl diese in den Tests nachweisbar waren. Mit Insulin-Fluoreszin wurde gezeigt, dass die im Serum resistenter Diabetiker zirkulierenden Antikörper in der Alfa-2- und Gamma-1-Fraktion vorlagen. Im Gegensatz

dazu war bei Normalseren das Insulin-Fluoreszin nur im Albumin vorhanden.

Gegensätzlich zu den präcipitierenden Antikörpern in den Kaninchen-Immunseren, die nicht gegen die hormonelle Wirkung gerichtet waren, erwies es sich, dass sowohl die Diabetikerseren wie auch die isolierten Alpha-2- und Gamma-1-Globulinfraktionen imstande waren, die hormonelle Wirkung des Insulins aufzuheben. Diese neutralisierenden Antikörper konnten von 416 untersuchten Seren nur in 79, also 20 % gefunden werden, wonach auch die Befunde von S t e i g e r w a l d t zur Klärung der Resistenz nicht ausreichen. An immunisierten Karinchen wurde nach Verabreichung von Insulin-Fluoreszin dieses in den Lymphknoten und teilweise auch im Knochenmark vorgefunden, während bei normalen Tieren das Insulin ausschliesslich in der Leber gefunden wurde.

S t e i g e r w a l d t sagt, "dass sich das Problem der Insulinresistenz oft so erklären lässt, dass das Insulin in diesem Falle in den Lymphknoten und im Knochenmark von sessilen Antikörpern festgehalten wird. Deswegen können nur selten zirkulierende Antikörper nachgewiesen werden, die aber für die Resistenz von untergeordneter Bedeutung sind."

Bei der Resistenz gelangt also das Insulin nicht oder nur in geringem Masse an seinen physiologischen Wirkungsort, die Leber, der grösste Teil wird in den Lymphknoten festgehalten. Auf diese Art versucht S t e i g e r w a l d t auch das Auftreten der Insulinresistenz bei der Infektion verständlich zu machen, da hier, wie bekannt, das gesamte reticulo-endotheliale System aktiviert wird. Daraus könnte ersichtlich sein, dass das Insulin nur in der Leber die hormonelle Wirkung entfalten kann.

M i c h e l (1961) erklärt die oft kurze Erfassbarkeit der Antikörper dadurch, dass es durch einen Antigenanstieg oder sogar Antigenüberschuss zu einer Ausschwemmung und zu rascher Bindung dieser mit dem Antigen kommt. Er sagt auch, dass der Antikörpernachweis und Antikörpertiter mit dem klinischen Verlauf, etwaiger Verschlechterungen und mit der Krankheitsdauer nicht parallel läuft. Auch konnte nachgewiesen werden, dass haemagglutinierende Insulinantikörper Kreuzreaktionen mit Insulin

anderer Spezies herkunft zeigen.

G o r d i s (1960) konnte in seinen Untersuchungen zeigen, dass 87 - 100 % des Insulins im Serum der resistenten Patienten antikörpergebunden und ausfällbar waren, während in der Kontrollseren 85-94 % des Insulins in freier Form im Serum verblieben.

Ein wesentlich grösseres Bindungsvermögen der diabetischen Seren im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen wurde auch von G r o d s k y (1959) und Mitarbeitern gefunden. Mit dem Scintillationszähler und chromatographisch konnte gezeigt werden, dass sich dieses Bindungsvermögen mit steigendem Insulinbedarf erhöht. Chemische Änderungen am Insulin-Molekül können die Reaktion mit diesem insulinbindenden Faktor - der als spezifischer Antikörper angesehen wird - nicht beeinflussen.

Eine derartige Reaktion findet jedoch nicht mit einem oxydierenden oder vollständig veresterter Insulinmolekül statt.

Weitere Untersuchungen ergaben, dass die Affinität des Insulins zu den Antikörpern Ph-empfindlich ist; sie war am geringsten im sauren, am stärksten im neutralen oder alkalischen Milieu.

F i e l d (1959) fand bei Diabetikern mit chronischer Insulinresistenz einen hohen Gehalt an Insulinantikörpern im Serum Auch bei Diabetikern, die bisher nicht insuliniert waren, wurde das Vorhandensein eines insulinhemmenden Faktors nachgewiesen, der jedoch bei zweckmässiger klinischer Einstellung des Diabetes verschwand. Ein ähnlicher Insulinantagonist wurde im Plasma von Diabetikern mit Infektionen sowie bei Diabetikern mit Acromegalie vorgefunden. Diese erhöhte Insulinbindungskapazität der durch Infektion bedingten Insulinresistenz und im Stadium der Acidose ist besonders eindrucksvoll an Hand zweier geschilderter Patienten von M o r s e. Bei einem täglichen Insulinbedarf von 14000 E betrug diese bei einer Patientin 3500 - 4000 E pro Liter Plasma. Bei der anderen komatösen Patientin, deren täglicher Insulinbedarf 1100 E Alt-Insulin betrug, lag die Insulinbindungskapazität bei 121 E /l Plasma.

Interessant ist, zu wissen, wie hoch der Insulinspiegel bei Gesunden und

Diabetikern überhaupt ist. Derartige Versuche wurden bereits 1950 von B o r n s t e i n an ADHA-Ratten vorgenommen, nahmen jedoch erst ein grösseres Ausmass an mit der Anwendung der Methode der Glukoseaufnahme am Rattenzwerchfell, Einführung des markierten Insulins und letzens auch mit der Bestimmung der Glukose - 1 ^{14} c-Oxydation am epididymalen Fettgewebe der Ratte.

In seinen Versuchen stellte G r o d s k y fest, dass der Insulinspiegel unterhalb der Empfindlichkeitsgrenze des Versuchs lag. Diese Grenze wird mit 20 Mikro-E Insulin /ml Serum angegeben. Eine Erhöhung bei Stoffwechselgesunden war nur noch Traubenzuckerzufuhr möglich und bestand auch bei aktiver Acromegalie. Bei insulinresistenten Diabetikern konnte er noch 24 Std. nach i.m. Injektion von Insulin grössere Mengen von diesem im Blut nachweisen, obwohl zu gleicher Zeit noch BZ-Erhöhung, Zuckerausscheidung und Ketonurie bestanden.

Die Experimente von Y a l o w und B e r s o n, zur gleichen Zeit durchgeführt, ergaben jedoch andere Werte. So konnte bei 14 nüchternen Versuchspersonen mit normaler Glukosetoleranz ein Insulinspiegel im Mittel von 14nE Insulin /ml gefunden werden. Im Nüchternplasma von 17 erst kürzlich diagnostizierten nichinsulinierten Diabetikern betrug diese im Mittel 29 nE /ml. Eine Differenz in dieser beiden Gruppen wurde deutlich nach 100 g peroral verabreichter Glukose. Eine halbe Stunde nach dieser Glukosebelastung betrug der Maximalwert bei gesunden Personen in etwa 150 nE/ml und fiel nach dieser Zeit wieder ab. Bei Diabetikern wurden in der ersten halben Stunde niedrige Werte gefunden, die jedoch nach einer Stunde den Wert der Kontrollpersonen erreichten. 2 Stunden nach Glukosebelastung stieg die Insulinkonzentration im Gegensatz zu den Normalpersonen noch weiterhin an, während gleichzeitig auch der BZ einen Anstieg verzeichnete. Y a l o w und B e r s o n führen diesen Befund darauf zurück, dass bei Diabetikern, deren Stoffwechselstörung erst im Erwachsenenalter manifest wurde, eine Unterempfindlichkeit gegenüber der körpereigenen Insulin besteht.

Vollkommen andere Werte werden in jüngster Zeit durch D a w e k e an Hand der von M a r t i n 1958 angegeberen Methode der Insulinbestimmung durch Glukose 1 ^{14}C Oxydation zu $^{14}CO_2$ am epididymalen Fettgewebe der

Ratte notiert. Es zeigte sich, dass bei 25 Normalpersonen der Nüchternwert der Insulinkonzentration - vom Autor als insulinähnliche Aktivität bezeichnet - im Mittel 331 nE/ ml betrug.

Bei insulinbedürfti en Diabetikern hatte sie einen Wert, der 85 % höher lag als der der gesunden Personen. Bei Altersdiabetikern lag dieser Wert 30 % unterhalb des Wertes von Normalpersonen. 30 Min. nach Glukosebelastung war bei den Gesunden bei mässigem BZ-Anstieg eine starke Erhöhung der ILA zu verzeichnen, der 222 % höher lag als der Ausgangswert. Dagegen beobachtete der Autor, dass bei insulinbedürftigen Diabetikern diese nach Glukosebelastung zwar einen exzessiv ansteigenden BZ hatten, die insulinähnliche Aktivität dagegen keinen Anstieg, sondern einen ständigen Abfall verzeichnete.

V a l l a n c e - O w e n und L i l l e y entdeckten nach Insulinverabreichung im Plasma von unbehandelter oder schlechtgeführter insulinbedürftigen Diabetikern einen Antagonismus, der sich auch im Rattendiaphragmatest nachweisen liess und der angeblich an die Albuminfraktion des Serums gebunden ist. Im Plasma hypophysektomierter Personen wurde er nicht vorgefunden. Dieser Insulinantagonist kann vom Albumin getrennt werden, ist durch Hitzeeinwirkung dialysierbar, leidet jedoch durch die letztere an Aktivität. Seine völlige Inaktivierung wird hervorgerufen, wenn auf Albumin zur Entfernung der Lipoidstoffe mit Chloroform und Aethylalkohol eingewirkt wird. Daraus geht hervor, dass dieser Antagonist ein niedriges Molekulargewicht hat und möglicherweise ein Polypeptid oder Kohlenhydrat ist, jedoch keine Lipoidnatur hat und Fettsäuren sowie Steroiden nicht angehört. Nach dem Verhalten des Albumins bei 2 Patienten nach doppelseitiger Adrenalektomie, die 50 Stunden kein Cortison erhielten, vermutete man, dass dieser Insulin-Antagonismus sowohl von den Nebennierensteroiden als auch von der Hypophyse abhängt. O w e n gibt sich der Vermutung hin, dass dieser erhöhte Insulin-Antagonismus die primäre Abnormität des "essentiellen" Diabetes ist. Dieser Faktor ist wahrscheinlich durch die diabetische Person erblich. Der Zeitpunkt des Auftretens der diabetischen KH-Stoffwechselstörung wäre demnach von diesem Antagonismus sowie der Leistungsfähigkeit der Beta-Zellen abhängig. Dabei können sich z.B. Wachstumsschübe, Gravidität, Infektion, geistige Anstrengung manifestationsfördernd auswirken, was wiederum dafür spricht,

dass der Insulinantagonismus durch das hypophysär-adrenale System vermittelt wird. Dadurch wäre auch beim Praediabetiker im Vergleich zum Gesunden der erhöhte Insulinspiegel zu erklären, der der Ausdruck der Gegenwirkung des Insulin-Antagonismus wäre. Die hypertrophierten Inseln eines totgeborenen Kindes einer praediabetischen Mutter sind durch den Übertritt von Albumin durch die Placenta von der Mutter zum Kind erklärbar.

Im Gegensatz zu V a l l a n c e - O w e n fand Clara L o w y (1961), dass die Insulin-Antikörperwirkung auf das Rattendiaphragma auch nach Hypophysenzerstörung weiterbesteht, so dass die Abhängigkeit dieses Mechanismus von der Hypophyse abgelehnt wird. Vom Autor wurde die an das Albumin gebundene Insulin-Antikörperwirkung am Rattenzwerchfell und epididymalen Fettgewebe gestestet, wo sich zeigte, dass die Glukoseaufnahme im Muskelgewebe durch dieses Albumin gehemmt wurde, was im Fettgewebe nicht geschah. Diese Vielfalt der verschiedenen Antikörper kommt besonders auch in der Mitteilung von Richard F i e l d zum Ausdruck. Autor will 4 Typen von Insulin-Antagonisten im Plasma diabetischer Tiere vorgefunden haben. Danach soll einer ein Beta-Lipoproteid sein, das vom Somatotropin oder unter dessen Einfluss gebildet werden kann. Ein anderer Insulin-Antagonist, wahrscheinlich ein Alfa-Globulin, ist im Serum insulinresistenter Patienten bei schwerer Ketoacidose vorhanden und sein Auftreten ist unabhängig davon, ob der Patient früher Insulin erhalten hat oder nicht. Auch dieser Faktor soll unter dem Einfluss von Somatotropin und Nebennieren-Steroid gebildet werden. Als 3. Faktor wird der von V a l l a n c e - O w e n angegebene Albumin-Insulin-Antagonist erwähnt, der sowohl bei Insulin-Diabetikern wie auchbei Gesunden vorkommen soll, was jedoch umstritten ist. Als letztes wird das insulinbindende Gamma-Globulin angegeben, das in den Seren aller Patienten nach mehrmonatiger heterologer Insulin-Therapie auftritt. Auch dieser soll nach Auffassung des Verfassers möglicherweise hypophysär bedingt sein, was aus der Schilderung eines eigenen Falles hervorgeht, wo bei einer Patientin mit Mamma-Ca wegen erheblicher Schmerzen ein Hypophysenstilschnitt durchgeführt wurde, nach welchem es zu einer Besserung der diabetischen Stoffwechsellage kam, die sich u.a. auch durch einen Abfall der Gamma-Globuline dokumentierte.

In neuester Zeit untersucht M a r i g o nochmal das Problem der Insulin-

resistenz von humoraler Seite. Gestützt auf die jahrzehntelang bekannte Tatsache, dass das Blut gesunder Menschen eine hemmende Wirkung auf das Insulin ausüben soll, untersucht er, welche Bestandteile des Blutes dafür verantwortlich zu machen sind. Dazu werden 0.9 ccm des zu untersuchenden Materials mit 4 E Insulin versetzt und nachdem diese 2 Stunden bei 37 Grad gehalten worden waren, wurde die Wirksamkeit des Insulins biologisch nachgeprüft. Die grösste insulinhemmende Wirkung besitzen der Reiehnfolge nach: Leukozyten, Erythrozyten, Plasma und nur in geringem Grade konnte diese Eigenschaft bei den Thrombozyten festgestellt werden. Bei 3 insulinresistenten Patienten war diese Eigenschaft am stärksten durch das Plasma vertreten.

Die Wirkung der Nebennierenrinde auf den Kohlenhydratstoffwechsel war schon eine lang bekannte Tatsache in der Medizin. Aber erst die Arbeiten in den 30er Jahren von K e n d a l l, R e i c h s t e i n und W i n t e r s t e i n e r gaben eine klare Übersicht über die Funktion der Nebennierenrinde, indem es gelang, die grosse Zahl der Glukosteroide ausfindig zu machen und ihreWirkung im KH-Stoffwechsel genauer zu detaillieren. Der grösste Teil dieser Nebennierenrindensteroide kann bei vermehrter Produktion zu einem Diabetes, also zu einem sog. Steroid-Diabetes führen, der sich u.a. durch eine Insulinresistenz charakterisiert, der jedoch im Hungerstadium verschwindet. Bis jetzt ist bekannt, dass lediglich einer dieser Vielzahl von Gluko-Steroiden, das Desoxycorticosteron, das auch, synthetisch hergestellt, als Percorten bezeichnet wird, eine den übrigen Steroiden entgegengesetzte Wirkung ausübt, indem es den BZ senkt.

Über die Ausbildung eines klassischen Steroid-Diabetes wird auch von C r e u t z f e l d t berichtet. Dieser kam bei 4 leberkranken Patienten zum Vorschein, die mit Cortison und Prednisolon behandelt worden waren und charakterisierte sich durch eine erhebliche Glykosurie und Hyperglykämie.

Auch G e l l e r gibt an, eine Insulinresistenz durch Cortison-Behandlung hervorgerufen zu haben. Ein eindeutiger Beweis für den Zusammenhang der zeitweilig auftretenden Insulinresistenz bei Nebennierenrinden-Hyperfunktion kann der von G e l l e r geschilderte Fall sein, bei dem es

nach Verabreichung von 900 mg Cortison zu einer hochgradigen Insulinresistenz kam, die sich durch einen Anstieg der Insulinmenge von 20 auf 700 E dokumentierte.

Eine bemerkenswerte Mitteilung stammt von L a z a r u s (1957) der bei mit Cortison vorbehandelten Kaninchen durch i.v. Insulin-Darreichung einen BZ-Anstieg beobachten konnte. Er ist der Ansicht, dass eine solche Insulinresistenz auch beim Menschen auftreten kann, die durch grössere Mengen endogenen oder exogenen Nebennierenrinden-Steroiden hervorgerufen sein könnte, wobei seiner Ansicht nach hier ein Potenzierungseffekt dieser Steroide auf den Glukagongehalt der angewandten Insulinpräparate eine dominierende Rolle spielen soll.

Dies könnte evtl. auch bei den Untersuchungen von V a l l a n c e - O w e n der Fall sein. Bei der Bestimmung der Plasma-Insulin-Aktivität konnte er sehen, dass bei pankreaslosen Katzen das verabreichte Insulin zu 85 % gehemmt wurde. Erst nach Entfernung der Hypophyse und der Nebennieren konnte diese Hemmung vollständig beseitigt werden. Wurde jedoch adrenalektomierten pankreaslosen Katzen nach 4-tägiger Darreichung von 10 mg Cortison Insulin verabreicht, so trat dieser hemmende Effekt wieder auf. Bei hypophysektomierten und pankreaslosen Katzen trat dieser Effekt selbst nach 9-tägiger Hydrocortisonbehandlung nicht auf. Daraus schliesst V a l l a n c e - O w e n , dass die insulinhemmende Wirkung sowohl von der Hypophyse als auch von der Nebennierenrinde abhängig ist.

B o d o (1952) gibt an, dass durch fortlaufende Verabreichung von Cortison oder Hydrocortison bei hypophysektomierten Tieren die Insulinüberempfindlichkeit beseitigt werden kann, ohne dass es zu einer Insulinresistenz, einem Diabetes, oder Adrenalinübersekretion kommt. Bei hypophysektomierten Hunden konnte er nach fortlaufender Verabreichung von diabetogenem Wachstumshormon und Cortison keine Veränderung der KH-Stoffwechsellage beobachten. B o d o erklärt, dass derartige Störungen, wie Insulinresistenz, Diabetes oder toxische Erscheinungen, die durch das Wachstumshormon hervorgerufen werden können, in kombinierter Behandlung mit Nebennierenrinden-Steroiden nicht auftreten, so dass bei Applikation dieser das Wachstumshormon beliebig lange ohne Schaden verabreicht werden kann. Er nimmt an, dass in der KH-Stoffwechselregulation des gesunden Or-

ganismus der Gleichgewichtszustand ausschlaggebend zwischen Wachstumshormon und Rinden-Steroiden ist.

S t o w e r s (1951) kommt nach Beobachtung von 11 diabetischen Kranken mit Ketose zu der Ansicht, dass für die Entstehung der diabetischen Ketose der Funktionszustand der Nebennierenrinde eine ausschlaggebende Rolle spielt. Bei diesen 11 Patienten fand er in der acidotischer Phase des Diabetes, dass die Ausscheidung der Steroide 4-23 mal so hoch waren wie bei kompensiertem Diabetes. Auch er misst dieser Überfunktion der Nebennierenrinde im Entstehen der Insulinresistenz grosse Bedeutung bei.

Das Gegenteil behaupten K i n s e l l und Mitarbeiter, indem sie bereits früher nach Verabreichung von ACTH oder Cortison bei fastenden Nichtdiabetikern eine Verringerung der Hyperketonämie gesehen haben. Den gleichen antiketogenen Charakter konnten sie bei 5 Diabetikern schildern, deren Nahrung nur aus Fett und Eiweiss bestand und die in einem Zeitraum von 13 Tagen zeitweilig so hohe Dosen von Glykocorticosteroiden erhielten, wie 600 mg Cortison und bis zu 60 mg ACTH /d.

Mit dieser antiketogenen Wirkung der Glykocorticosteroide ging aber eine Verschlechterung der KH-Stoffwechsellage einher, welche sich bei einem Patienten sogar bis zu einer starken Insulinresistenz ausbildete. Nur in einem Fall konnten Verfasser eine bessere Insulin-Ansprechbarkeit beobachten, die auf einer Hemmung der diabetogener Einflüsse des Hypophysenvorderlappens beruhen sollte. Ausserdem konnten keine positiven Natrium- und Kaliumbilanzen bei diesen Patienten gewonnen werden. Es wird daher angenommen, dass beim Vermeiden einer Kaliumverarmung eine Insulinresistenz bei Steroidbehandlung nicht auftreten dürfte.

M a h n e r t denkt, dass im diabetischen Koma eine Nebenniereninsuffizienz vorliegen kann und schlägt daher vor, in diesem Stadium Glukocorticoide und ACTH zu verabreichen.

Dagegen spricht jedoch die Beobachtung von S t o w e r s, der nach Verabfolgung von ACTH bei 2 Patienten in der postacidotischen Phase einen erneuten Anstieg der 11-Oxysteroidausscheidung sah, der auch einen erhöhten Insulinbedarf zur Folge hatte.

Auch N i c h o l s und G a r d n e r konnten an Hunden nach Schädigung der Nebennierenrinde durch DDD eine erhebliche Steigerung der Insulinempfindlichkeit erreichen.

Zur Vorsicht bei der ACTH-Verabreichung mahnen auch C l e e m p o e l und C o n a r d.

Bei einem Addisonkranken konnten sie beobachten, dass es mit dem Auftreten eines jeder Infektes zu Hyperglykämie, Insulinresistenz und 17-Ketosteroidausscheidung kam und dass sich nach Abklingen des Infektes die für den Addisonkranken typische Insulinempfindlichkeit wieder einstellte. Die Verfasser nehmen an, dass im Infektstadium eine vorübergehende starke ACTH-Ausschüttung stattfand, die die Insulinresistenz hervorrief.

K i n s e l l (1953) und Mitarbeiter führen diese Insulinresistenz beim Steroid-Diabetes auf eine bei diesem stattfindende vermehrte Kaliumentleerung zurück. Sie konnten auch tatsächlich bei schweren Diabetikern zeigen, dass die Verabreichung von grossen Mengen Kalium die Insulinresistenz die durch intensive Behandlung mit Cortison auftrat, herabgesetzt wird und die Insulinempfindlichkeit gesteigert wird.

Z i m m e r m a n n (1953) prüft später an 17 Kranken ohne Diabetes den Insulinbedarf nach einer 5-10 tägigen Verabreichung von ACTH nach. Es fand sich ein überraschendes Ergebnis, denn von diesen 17 Kranken war nur bei vieren ein Verlust der Insulinempfindlichkeit eingetreten.

B o o g m a n n und Mitarbeiter fanden unter 500 mit Cortison oder ACTH behandelten, nichtdiabetischen Kranken bei 5 von diesen ein Diabetes-Syndrom, das sich durch Neigung zur Insulinresistenz, Gewichtsverlust, negative N-Bilanz charakterisierte. Es bestand keine Acetonneigung und sämtliche Erscheinungen klangen verhältnismässig rasch nach Absetzen der Nebennierenrinden-Hormone ab. Die Patienten lagen in der Altersgrenze zwischen 40 und 60 Jahren und anamnestisch war bei allen ein Diabetes in der Familie zu erheben. Die Autoren sahen auch, dass ACTH stärker diabetogen wirkte als Cortison.

L o r e n z i n i (1954) untersuchte bei 19 seit Jahren an Diabetes

erkrankten Patienten, unter denen sich 3 insulinresistent verhielten, die Tagesausscheidung der 17-Ketosteroide und der Glucocorticoide. Es zeigte sich, dass 5 von diesen Diabetikern, bei denen der BZ besonders hoch war und unter denen sich auch die 3 insulinresistenten Fälle befanden, sich durch eine recht hohe Glucocorticoidausscheidung auszeichneten.

Besonders eindrucksvoll war die Krankengeschichte einer 26-jährigen Diabetikerin, deren BZ trotz Verabreichung von 150 E Insulin einen hohen Wert von 380 mg% aufwies. Ausserdem bestand bei ihr eine Hypertonie von 195/100. Nach Exstirpation der li. und der halben re. Nebenniere verschwanden Polyurie, Glykosurie, der Blutdruck ging auf 120/70 zurück, der BZ stabilisierte sich auf 120 mg% und erforderte keine Insulintherapie. Die tägliche Ausscheidung der 17-Ketosteroide betrug vor der Operation 25 mg nach dem Eingriff 10 mg, die der Glucocorticoide betrug vorher 3.8, nach der Operation 1.2 mg. Ausserdem konnte an Hand der anderen Diabetiker festgestellt werden, dass bei gestörter Leberfunktion die Produktion der 17-Ketosteroide sinkt.

Nicht die gleiche Ansicht wie M a h n e r t vertritt auch G u e s t. Er behauptet, dass im diabetischen Koma nicht eine Insuffizienz sondern eine Überfunktion der Nebennierenrinde vorliegt, die oft durch eine erniedrigte Eosinophilenzahl gekennzeichnet ist. Im Koma soll die Insulinzerstörung von 2 Seiten stattfinden: durch Überfunktion der 11 Oxysteroide und durch die Acidose.

James F i e l d wiederum konnte keinen Zusammenhang zwischen Insulin-Antagonismus, Acidose und Vermehrung der adrenocorticalen Steroide im Blut sehen.

Nach G u e s t findet bei akuten Infektionen, bei Anstrengungen sowie auch bei physischen und psychischen Traumen eine vermehrte Produktion der 11-Oxysteroide durch die Nebennierenrinde statt, die sich direkt insulinzerstörend auswirken soll, ausserdem eine hemmende Wirkung ausüben und alloxanähnlich wirken soll, indem sie das Auflösen der Nucleoproteide fördern. Was die insulinzerstörende Wirkung des HVL-Hormons betrifft, so findet diese auch bei nebennierenlosen Tieren statt, sie wird jedoch

nach Verabreichung von Nebennierenrinden-Hormon wesentlich gesteigert. Erwähnenswert wäre an dieser Stelle auch der von R o w n t r e e und P o p p i t i mitgeteilte Fall.
Hier entwickelte sich infolge eines schweren seelischen Traumas zunächst ein Diabetes insipidus, der sich rasch zu einem echten resistenten Diabetes mellitus umwandelte, so dass von 10 E auf 3300 E Insulin übergegangen werden musste. Die Autopsie ergab eine adenomartige Vergrösserung des HVL und eine auffallende Verkleinerung des Hypophysenhinterlappens.

An den Experimenten von B e a t t i e , die an Ratten durchgeführt wurden, geht hervor, dass eine Insulinresistenz erzeugt werden kann, wenn die Hypothalamus-Bahnen durchtrennt werden und das Nebennierenmark zerstört wird. Wenn nur eine dieser Läsionen durchgeführt wurde, trat keine Änderung der Insulinempfindlichkeit auf. Mit dem Auftreten der Insulinresistenz bei den Tieren erfolgte gleichzeitig eine erhebliche Verminderung des Glykogengehaltes der Leber.

In ihren Untersuchungen über die "Wirkung von Cortison auf den Kohlenhydratstoffwechsel" fanden T r e m o l i e r s und Mitarbeiter, dass bei adrenalektomierten Ratten Cortison den Glykogengehalt der Leber erhöht. Gleichfalls stieg der Wert der freien Reduktion an. Ausserdem wurde eine Verminderung des anorganischen Phosphors und ein Ansteigen der organisch gebundenen Phosphorfraktion beobachtet. In der Muskulatur wurde diese Wirkung nicht vorgefunden. Das Absinken des Leber- und Muskelglykogens durch 48-stündiges Fasten konnte durch Cortison verhindert werden. Die Verfasser kommen zu dem Schluss, dass der insulinrefraktäre Stefoiddiabetes nicht durch Störungen der Phosphorylierungsvorgänge bedingt sei, wie es beim Pankreasdiabetes der Fall ist, sondern durch eine "Utilisationshemmung für die Spaltprodukte des KH-Stoffwechsels."

C h i a r i o n i (1955) spricht bei einer Acidose nicht von Insulinresistenz, da hier nur eine vorübergehend schlechte Ansprechbarkeit auf Insulin besteht.

Die Ursachen der Insulinresistenz sieht er ausser in der Antigen-Antikörperreaktion und der starken Insulinaseaktivität besonders in der Überproduktion von ACTH, Cortison, Wachstumshormon, Adrenalin und in Leber-

schäden. Für das Fehlen einer normalen Reaktion auf Insulin kann aber auch, wie angeblich in einem von ihm geschilderten Fall, die "Labilität des neurovegetativen Tonus" verantwortlich sein.

K a h l konnte die Anti-Insulin-Wirkung der Beta-Fraktion nach intraperitonealer Vorbehandlung mit Wachstumshormon an Ratten gesteigert sehen. Nach Vorbehandlung mit ACTH und thyreotropem Hormon jedoch blieb dieser Effekt aus.

In der Analyse der Insulinresistenz, die durch Infektion bedingt sei, meint F i e r o, dass es "logischer sei, einen allen akuten Infektionen gemeinsamen Faktor, nämlich die Zunahme der antagonistischen Hormone, oder genauer, der glykoaktiven Corticoide für diese Hyposensibilität gegenüber Insulin verantwortlich zu machen."

Er meint, dass die Infektion eine Stress-Situation darstellt, die eine Steigerung der Nebennierenrindentätigkeit bewirkt, wie sie auch bei anderen Stress-Situationenvorkommt unddie durch die Andersensche Probe gut zutage tritt.
Bezugnehmend auf die Therapie im Falle einer solchen Hyposensibilität gegenüber Insulin bei Infektionen ist dieser seines Erachtens nach fast stets durch Erhöhung der Insulingaben imstande, entgegenzuwirken.

Auch J u s t i n - B e s a n c o n und L a m o t t e - B a r r i l l o n meinen, dass sehr wesentlich für die Entstehung der Insulinresistenz das Verhalten des gesamten endokrinen Apparates sei und insbesondere die Wirkung des ACTH im intermediären KH-Stoffwechsel.

Auch R u s s e l l F r a s e r (1960) misst der endokrinen Dysregulation eine wichtige Rolle bei der BZ-senkenden Wirkung des Insulins bei und erwähnt hier, dass dem Insulin gegenüber besonders antagonistisch das Wachstumshormon, Cortison und andere Steroide wirken.

Er konnte die Beobachtung machen, dass hypophysektomierte Tiere 10-100 mal insulinempfindlicher sind als gesunde Tiere und dass durch fortgesetzte Anwendung von HVL- oder NNR-Extrakten ein temporärer insulinresistenter Diabetes erzeugt werden kann. Er plädiert sogar für brei-

tere Anwendung des Cortisonbelastungstestes zur diagnostischen Beurteilung der Insulinwirkung. Durch einen solchen Cortisonbelastungstest könnten seines Erachtens nach praediabetische Zustände gut erkannt werden.

Über den antagonistischen Effekt des Desoxycorticosterons gegenüber den anderen Glykocorticosteroiden berichtet Z i m m e r m a n n (1950). An Hand von 5 insulinresistenten Diabetikern konnte er nachweisen, dass nach 4-10-tägiger Verabfolgung von 10 mg Desoxycorticosteronacetats eine deutliche Steigerung der Insulinempfindlichkeit zutage trat, wie die Belastungsproben mit Glukose-Insulin zeigten.

Einen ähnlich günstigen Einfluss von Desoxycorticosteronacetat bei Insulinresistenz stellten F o n t a i n e und F r a n k fest, an Hand zweier kranker Patientinnen mit Cushing-Syndrom. Da eine Dosis von 100 E Insulin bei einer dieser Patientinnen keine positive Wirkung auf den KH-Stoffwechsel zeigte, wurde DOCA angewandt, wobei bereits nach mehrtägiger Anwendung von Dosen wie 2-10 mg des Steroids eine deutliche BZ-Senkung und eine völlige Aglykosurie erreicht werden konnte, so dass man den Insulinbedarf im Endeffekt auf 40 E reduzieren konnte.

Bei der anderen Patientin mit einem BZ von 255 mg% und einer Glykosurie von 8 % kam es ebenfalls nach der gleichen Dosierung von DOCA zu einer raschen Harnzuckerfreiheit. Nach Weglassen des Insulins und DOCA machte sich eine erneute Glykosurie bemerkbar, die sich auch nach 7-tägiger Darreichung von allein 10 mg DOCA nicht änderte. Sie bestand auch weiterhin wenn ausschliesslich Insulin ohne DOCA verabreicht wurde. Nur die kombinierte Darreichung beider Hormone erzielte die gewünschte günstige KH-Stoffwechsellage. Die Wirkung dieses Steroids beim Diabetes analysierend sind die Verfasser der Ansicht, dass seine Wirkung über die Hemmung des Hypophysenvorderlappens und der Glukosteroide der Nebennierenrinde zum Ausdruck kommt.

Diese verstärkte Insulinempfindlichkeit wurde bereits früher von K ö h l e r und F l e c k e n s t e i n an der Wirkung des Percorten nach Glukose- und Adrenalinbelastung beobachtet, wobei die Autoren eine deutliche Senkung der BZ-Kurve, eine Verbesserung der arterio-venösen Zuckerdifferenz bemerkten und sogar die Feststellung trafen, dass das

Percorten im Koma einen Teil des Insulins zu ersetzen vermag. G r a f e schliesst daraus, dass die Wirkung des Percorten mit grosser Wahrscheinlichkeit auf eine "Drosselung der 11-Oxysteroidbildung in der Nebennierenrinde infolge Hemmung der ACTH-Bildung zurückzuführen ist." Umsomehr ist es zu verwundern, dass eine Steigerung der Insulinempfindlichkeit, ja sogar das Aufheben der Insulinresistenz durch Verabreichung der im allgemeinen diabetogen wirkenden Glykosteroide der Nebennierenrinde erreicht werden kann, wie es aus den Mitteilungen seit fast einem Jahrzehnt hervorgeht.

B e r s o n und Y a l o w wollen diesen gelegentlich beobachteten therapeutischen Vorteil von Nebennierenrindensteroiden bei Fällen von Insulinresistenz durch die Wirkung dieser auf die insulinbindenden Antikörper erklären.

C o l l e n s und B a n o w i t s c h (1955) berichteten über eine hypertonische, diabetische Patientin, bei der der Insulinbedarf in einer Zeitspanne von 5 Monaten von 400 auf 7840 E/die gesteigert werden musste. In diesem Stadium wurde eine erhebliche Globulinvermehrung beobachtet. Zeichen für die Funktionssteigerung eines hormonalen Insulinantagonisten lagen nicht vor. Nach dieser hohen Insulindosis trat eine bessere Insulinansprechbarkeit ein. Die zur KH-Stoffwechselkompensation benötigte Insulindosis betrug jetzt 1000 E/die. Diese konnte nach anfänglicher Darreichung von 200 mg, später von 100 mg Cortison auf 200 E Insulin herabgesetzt werden. Die Autoren denken an eine Zerstörung des insulinblockierenden Mechanismus durch Cortison.

Den gleichen Effekt konnten C o l w e l l und W e i g e r bei einer insulinresistenten Patientin mit Haemochromatose sehen. Monatelang benötigte die Patientin 2000 - 4000 E Insulin und einige Wochen lang war der Insulinbedarf sogar auf 11400 E pro Tag gestiegen. Unter Anwendung von ACTH in Dosen von 40-80 mg konnte dieser schwere insulinresistente Diabetes innerhalb einiger Tage soweit gebessert werden, dass der tägliche Insulinbedarf auf 100 E gesenkt werden konnte. Parallel dazu normalisierte sich auch die zuvor sehr erhöhte Gamma-Globulinfraktion des Serums.

Auch die Insulinhemmungstiter des Serums, die vor der ACTH-Behandlung

doppelt so hoch lagen wie die der Kontrollseren, fielen bei Verwendung von ACTH sofort auf normale Werte ab.

Eine ähnliche Wirkung wurde von K l e e b e r g, D i e n g o t t und G o t t f r i e d (1956) beschrieben. Hier handelt es sich um einen resistenten Diabetiker, der plötzlich zur Kompensation der Stoffwechsellage immer grössere Insulindosen benötigte, die schliesslich eine tägliche Dosis von 700 E Insulin erreichten. Der Prausnitz-Küstnersche Hauttest war positiv und auf Grund des Mäusekrampftestes wurde auf eine Insulinneutralisierende Aktivität des Serums geschlossen.

Es wurde eine 20-tägige Therapie mit 100 mg ACTH /Tag durchgeführt, der bereits nach 8 Tagen eine erstaunliche Insulinempfindlichkeit folgte, so dass täglich nur noch 80-100 E Insulin verabreicht zu werden brauchten. Die gleichzeitige Kontrolle des Patientenserums ergab keine insulinneutralisierende Aktivität mehr. Auch nach Weglassen des ACTH war eine Erhöhung der Insulindosen nicht erforderlich.

Später berichten auch F i e l d und W o o d s o n über eine vollständige Beseitigung der Insulinresistenz mit Hilfe von ACTH. Nach Eintreten der normalen Insulinansprechbarkeit waren keine Insulin-Antikörper mehr nachweisbar. Im Gegensatz dazu jedoch trat keine Verminderung der Serumbindungsfähigkeit gegenüber grossen Mengen von Insulin ein.

O a k l e y berichtet über 6 insulinresistente Patienten, denen Prednison verabreicht wurd. Bei 4 dieser Patienten machte sich bereits nach 4-7 Tagen eine starke Abnahme der erforderlichen Insulinmenge bemerkbar. Bei zweien jedoch, bei denen der zur Feststellung von Antikörpern im Serum durchgeführte passivcutane anaphylaktische Test negativ ausfiel, musste die Insulindosis noch erhöht werden. Daraus könnte ebenfalls entnommen werden, dass das Prednison nur gegen die Insulin-Antikörper gerichtet ist.
Auch P r o u t berichtet, dass es ihm gelungen ist, bei einem insulinresistenten Patienten das Insulinbindungsvermögen mit Hilfe von Methyl-Prednisolon zu senken.

Die gleiche Beobachtung machte F i e l d an Hand der Bestimmung der Insulin-Antikörpermatur bei insulinresistenten Patienten, indem er darauf

hinweist, dass es oft gelingt, durch eine Steroidbehandlung den Antikörpertiter herabzusetzen.

Eine eindrucksvolle Mitteilung über die erfolgreiche Wirkung von Nebennierenrinden-Hormon bei schwerstem Diabetes stammt von B r a y s h a w und P e t e r s d o r f (1960). Bei der 25-jährigen im diabetischen Koma befindlichen Patientin, die einen BZ von 824 mg% vorwies, konnte selbst nach Verabreichung von 6090 E Insulin innerhalb 28 Stunden sowie reichlicher i.v. Elektrolyt- und Flüssigkeitszufuhr keine Besserung der entgleisten Stoffwechsellage erreicht werden.

4 Stunden nach Verabreichung von 200 mg Hydrocortison i.v. und 200 mg i.m. und gleichzeitiger Insulintherapie erwachte die Patientin aus dem Koma und nach weiteren 8 Stunden war der Urin bereits aceton- und zuckerfrei. Im Laufe der nächsten Tage war der Diabetes bereits mit 10 E Insulin gut einstellbar.

Die gleiche Wirkung des ACTH sehen wir im von B e r s a n c o n und Mitarbeitern veröffentlichten Fall von Insulinresistenz und Haemochromatose, bei dem nach ACTH-Verabreichung in kurzer Zeit der Insulinbedarf von 500 auf 100 E eingeschränkt werden konnte. Das Phänomen der Besserung der KH-Stoffwechsellage durch ACTH wird durch die Autoren folgendermassen erklärt: Über die hyperglykämisierende, durch die Nebennierenrinde erfolgende Wirkung überwiegt der immunologische Effekt des ACTH.

Seit der Anwendung von Sulphonylharnstoffen in der Diabetes-Therapie wurde auch des öfteren über die positive Wirkung auf die Stoffwechsellage des Diabetes besonders in der Kombination mit Insulin berichtet. So spricht F r i e d l a n d e r (1957) von einem insulinresistenten Patienten, bei dem nach täglicher Verabreichung von 3 g Tolbutamid der anfänglich hohe Insulinbedarf von 4000 E Altinsulin auf 220 E gedrückt werden konnte. F r i e d l a n d e r schreibt dem Tolbutamid einen hemmenden Einfluss auf die insulinbindenden Faktoren im Blut zu.

Ein ähnlicher Fall wurde von C r e u t z f e l d t zitiert, bei dem nach Verabreichung von 2 Tabletten des Präparates D 860 der anfängliche Insu-

linbedarf von 600 E auf 40 E Insulin gesenkt werden konnte. Insulin-Antikörper konnten bei diesem Patienten nicht nachgewiesen werden.

Hahnert berichtet über den günstigen Einfluss von Sulphonylharnstoffen bei Infektionen, wobei hier die Wirkung der Sulphonylharnstoffe auf eine Wirkung der Insulinasetätigkeit bezogen wird.

Williams (1959) und Mitarbeiter untersuchten die Wirkung einer grossen Anzahl von Sulphonylharnstoffen auf ihre insulinasehemmende Wirkung und konnten zeigen, dass die Wirkung in vitro, wenn auch sehr unterschiedlich, so doch vorhanden war, während in vivo diese Reaktion fast vollständig ausblieb.

Auch Grodsky (1959) und Mitarbeiter konnten keinen Einfluss der Sulphonylharnstoffe auf das Insulinbindungsvermögen des Serums sehen.

Morse teilte mit, dass die Insulinbindungskapazität bei einem resistenten Patienten sich bei Applikation von Sulphonylharnstoffen von anfangs 4000 E/l Plasma auf 1000 E Insulin /l Plasma verminderte.

Linke (1960) prüft die Wirkung von Sulphonylharnstoffen an verschiedenen Diabetes-Typen und macht die Beobachtung, dass Sulphonylharnstoffe die stärkste Wirkung beim Altersdiabetes entwickeln, was auf eine Anregung der Sekretion des endogenen Insulins hindeutete. Aus der klinischen Beobachtungen geht auch hervor, dass Sulphonylharnstoffe ohne Insulin nicht wirksam sind.

In neuester Zeit wird auch von Meythaler über die günstige Wirkung von Alfa-Methyl-Dopa auf die diabetische Stoffwechsellage berichtet. An Hand eines so grossen Materials wie 150 Diabetikern konnte er zeigen, dass nach Verabreichung dieses in der Klinik der Hypertonie angewandten Präparates die tägliche Insulinmenge bei diesen Patienten um 50 % reduziert werden konnte. Die Wirkung des Alfa-Methyl-Dopa erstreckt sich über die Hemmung der Produktion des Adrenalins, so dass "das Insulin in voller Stärke wieder wirksam wird."

Die Anwendung dieses Präparates wäre, wie daraus zu entnehmen ist,

bei Patienten mit gegenregulatorischer Insulinresistenz angezeigt, was aus dem von M e y t h a l e r beschriebenen Fall hervorgeht.

Auf Grund der heute bereits grösseren Erfahrung in der Anwendung von Sulfonylharnstoffen in der Diabetes-Therapie konnte man eine Selektion unter den verschiedenen Gruppen der Diabetiker durchführen, wo die Anwendung dieser Stoffe mit einem deutlichen hypoglykämischen Effekt verbunden waren, wodurch man sich schliesslich auch allmählich mehr dem Wirkungsprinzip dieses Antidiabetikums näherte.

Mit diesen klinischen Erfahrungen wurden somit auch die Möglichkeiten und Grenzen dieser Therapieform umrissen. So musste auch die anfänglich vermutete insulinähnliche Wirkung der SH auf die Glukoseutilisation der sog. insulinabhängigen Gewebe verworfen werden.

Aus zahlreichen Experimenten wurde auch ersichtlich, dass der blutzuckersenkende Effekt hier nicht auf dem Wege einer Hemmung der Insulinantagonisten zustande kommt. Alsbald erwies sich, dass der Effekt der SH in irgendeiner Weise an die körpereigene Insulinproduktion gekoppelt ist und dass es sich hier offenbar um eine aktivierende Wirkung der SH auf die insulinproduzierenden B-Zellen der Bauchspeicheldrüse handelt. Diese Ansicht wurde aus den klassischen Experimenten, die L o u b a t i é r e s bereits vor 20 Jahren durchführte, ersichtlich. Durch diese konnte deutlich gezeigt werden, dass sowohl nach operativer wie auch chemischer oder hormonaler Zerstörung der B-Zellen der hypoglykämische Effekt dieser Substanz ausbleibt.
Eine wesentliche Bedeutung wurde jedoch diesen Stoffen im Leberstoffwechsel eingeräumt. Es zeigte sich, dass sogar bei fastenden Tieren eine abnorme Zunahme des Leberglykogens festgestellt wurde, die mit einer Hemmung der Neoglykogenese aus Fruktose in vivo und einer in vitro beobachteter Hemmung der Ketogenese einhergeht. Darüber hinaus wurde auch der Einfluss der SH auf verschiedene Enzymsysteme der Leber ersichtlich. Aus dem relativ geringfügigen Anstieg der Serum-Insulin-Wirkung in der Peripherie führten die Befunde zu der Annahme, dass der Effekt der SH auf die periphere Glukoseutilisation nur gering sein kann und dass ihre Wirkung im wesentlichen aus einer Hemmung der Glukoseproduktion der Leber besteht. Dass es sich hier nicht um eine periphere Wirkung handelt, ging neuestens aus den Experimenten an Hunden mit Eck-Fistel von S h e l l e y,

F r a w l e y und M a r g u l i e s hervor. Die Tolbutamidhypoglykämie bewirkte auch bei der direkten Einmündung des insulinreichen Pfortaderblutes in den grossen Kreislauf nicht eine Zunahme der arteriovenösen Glukosedifferenz und keinen Abfall von Phosphat und Pyruvat, wie es für die periphere Injektion von Insulin typisch ist. Eine die Hypoglykämie begleitende Zunahme der arteriovenösen Differenz konnte erst nach Exstirpation der Leber gesehen werden. Daraus konnte geschlossen werden, dass die SH die Wirkung des endogenen Insulins in die Leber verlagert und zwar auch dann wenn das Pankreasvenenblut nicht direkt in die Leber, sondern auf dem Umweg über den grossen Kreislauf in diese gelangt. Als interessant erwies sich das Verhalten der Serum-Insulin-Aktivitäten nach Darreichung von SH. Mitunter konnte ein eindrucksvoller Anstieg dieser Serum-Insulin-Aktivitäten im peripheren Blut, wie das von V a l l a n c e-O w e n gezeigt wurde, beobachtet werden. Bei der Umgehung der Leber durch das venöse Pankreasblut betrugen die Anstiege dieser Insulin-Aktivitäten das Doppelte bis Dreifache der Werte als bei Tieren, bei denen das Pankreasvenenblut die Leber passieren musste, bevor es in den grossen Kreislauf gelangte.

Von zahlreichen Autoren wie M a r t i n, S h o e m a k e r, Margret P f e i f f e r, D i t s c h u n e i t u.a. konnte an Hunden und Ratten eine weitaus deutlichere Erhöhung der Insulin-Aktivitäten im Portalvenenblut als im peripheren gefunden werden und somit gezeigt werden, dass tatsächlich die Leber für diese Differenz verantwortlich ist. Daraus wird auch deutlich die Bedeutung der SH in der Therapie des Alters-Diabetes ersichtlich, der im allgemeinen als relativ insulinresistent und als sog. hepatic-insensitiver Typ bezeichnet wird.

Interessant ist die Feststellung, die Z i m m e r m a n n sowie B e a r e n, B i l l i n g und S h e r l o c k bei der Untersuchung der Leberbiopsien machen konnten, woraus zu schliessen wäre, dass der Fettgehalt der Leber bei älteren Diabetikern mit der relativen Insulinresistenz dieses Diabetes-Typs korelliert, was schliesslich auch von S o s k i n und L e v i n e in Tierexperimenten nachgewiesen werden konnte.

Dass die Leberverfettung bei Alters-Diabetikern eine häufige Erscheinung

ist, ist in der Klinik bereits eine lang bekannte Tatsache. Allgemein bekannt ist auch, dass Lebererkrankungen vorwiegend zu einer Verschlechterung eines bestehenden Diabetes und zu einer herabgesetzten Insulin-Empfindlichkeit und herabgesetzter Glukosetoleranz führen. Am ausgeprägtesten tritt dies bei der Lebercirrhose zutage. Die Ursachen der verminderten Insulin-Empfindlichkeit und herabgesetzten Glukosetoleranz suchte man in verschiedenen Faktoren.

So wurde von S o s k i n die Störung des sog. homeostatischen Mechanismus der BZ-Regulation zur Diskussion gestellt. Darunter wird nicht nur ein Defekt in der normalerweise nach Glukosebelastung eintretenden Reduktion des Glukoseoutput der Leber verstanden, sondern auch eine verminderte Glukoseaufnahme der Leber durch mangelhafte Glukoseassimilation. Da die Glukoseassimilation der Leber nach B o u c k a e r t und De D u v e 60-70 % der gesamten Glukoseutilisationdes Körpers ausmacht, wird eine so schwere Erkrankung des Leberparenchyms wie bei der Zirrhose für den Diabetes deutlich gemacht. Für eine gestörte Glukoseverwertung in der Leber spricht der verlängerte Anstieg von Laktat und Pyruvat nach Glukosebelastung bei Leberzirrhotikern. An Bedeutung gewinnt deswegen auch der von L a n g, G o l d s t e i n und L e v i n e festgestellte Faktor, der durch die Leber gebildet wird und die periphere Insulinwirkung verstärkt. Die genannten Autoren zeigen nämlich in Tierexperimenten, dass die peripheren Gewebe beim eviszerierten Tier mit und ohne Insulinzusatz erheblich weniger Glukose aufnahmen als beim intakten Tier. Die Reduktion eines solchen Leberfaktors wäre somit imstande, die schwerer verlaufende Diabetes-Krankheit sowie die herabgesetzte Insulinempfindlichkeit bei schwerer Leberschädigung zu erklären.

Dies wird auch durch die von C r e u t z f e l d t gefundenen klinischen Ergebnisse untermauert. Bei der Insulinbelastung konnte er bei allen Cirrhotikern 15 und 30 Min. nach der Insulingabe einen signifikant verminderten BZ-Abfall im Vergleich zu Gesunden und Diabetikern ohne Lebercirrhose verzeichnen. Die eigentliche Ursache dieser hepatischen Insulinresistenz konnte bis heute noch nicht klar definiert werden. Man denkt jedoch, dass in erster Linie ein Zusammenhang mit der hepatischen Dysproteinämie bestehen könnte.

Einen aufschlussreichen Einblick in das Schicksal des aus dem Pankreas

ausgeschiedenen Insulins sowie in die gegenseitigen Beziehungen zwischen Hormon und Leberstoffwechsel gestatten die von M e y t h a l e r und S t a h n k e 1930 erstmalig durchgeführten und in letzter Zeit von Seiten vieler Autoren weiter ausgebauten Experimente. Die Arbeiten betrafen sowohl den Einfluss der Leber auf die Gesamtaktivität des Insulins wie auch den Einfluss des Insulins auf die Stoffwechselprozesse, insbesondere des KH-Stoffwechsels der Leber.

Zu erwähnen wären hier zahlreiche Arbeiten aus der Frankfurter Universitätsklinik (P f e i f f e r, H. D i t s c h u n e i t , R.P e t z o l d t u.a.). Aus diesen ist zu entnehmen, dass nach Stimulierung der Insulin-Sekretion (nach Rastinon) aus dem Pankreas wahrscheinlich vornehmlich "freies"Insulin sezerniert und dann in der Leber zu einem erheblichen Prozentsatz in die "gebundene" Form übergeführt wird. Dies stimmt mit den Ergebnissen von S a m a a n und A n t o n i a d e s überein. Auch hier wurde nach Glukosestimulierung im pankreasnahen Blut vorwiegend die "freie" Fraktion und in der Peripherie eine Mischung von freiem und komplexgebundenem Insulin festgestellt.

P f e i f f e r wies 1962 darauf hin, dass die gebundene Form des Hormons in der Globulinfraktion zu finden ist und der am Zwerchfell unwirksamen Form des Insulins entspricht.

Ein Vergleich zwischen der Wirkung des freien und des gebundenen Insulins auf den Leberstoffwechsel wurde aus den Experimenten der getrennten Gefässversorgung der Leber, durchgeführt in der Nürnberger Medizinischen Klinik von Prof. F. M e y t h a l e r und S c h ü r g e r und etwas später in der Frankfurter Universitätsklinik, ersichtlich.

Aus den Ergebnissen geht hervor, dass das aus dem Pankreas sezernierte freie Insulin einen unmittelbaren Effekt auf den glykolytischen KH-Stoffwechsel der Leber im Sinne einer Steigerung ausübt und dass umgekehrt bei Durchströmung mit peripherem Blut, in dem das Insulin vorwiegend in gebundener Form vorliegt, der Glukoseabbau über die Glykolysekette bis zur Brenztraubensäure beeinträchtigt ist. Die stationären Zwischenstoffkonzentrationen stauen sich dabei an. Einen stärkeren Einfluss soll jedoch das freie Insulin auf den Glukoseabbau in der Leber über den Pentose-

Phosphat-Zyklus ausüben. Da die Triphosphorpyridinnukleotide ein Coferment des Zytoplasmas für diesen Abbaumechanismus darstellen, scheint die Unterbrechung des direkten Einstromes von freiem Insulin in die Leber zu einer Verminderung des Reduktionsgrades dieser Triphosphorpyridinnukleotide zu führen, was wiederum einen Anstieg der Konzentration von oxydiertem TPN bis um das 5-fache des Ausgangswertes resultiert. Daraus wurde der Schluss gezogen, dass möglicherweise die Wirkung des peripheren venösen, vorwiegend die gebundene Form enthaltende Insulins auf den Stoffwechsel der Leberzelle ebenso vermindert ist wie das am isolierten Muskelgewebe der Fall sei. Somit würde also die Drosselung des direkten Zuflusses von freiem Insulin trotz genügender Menge gebundenem Insulins einem Insulin-Mangelzustand gleichen.

Durch ihre Untersuchungen an der Serum_Insulin-Bestimmung am Fettgewebe in vitro konnten E.B. R a m s e i e r, E.R. F r o e s c h, P. B a l l y und A. L a b h a r t zeigen, dass die Insulin-Aktivität im menschlichen Serum sich mit Insulin-Antikörpern in eine "freie" und eine "gebundene" Fraktion trennen lässt. Wurde dem menschlichen Serum gegen Insulin gerichtetes Antiserum zugesetzt, so liess sich nur ein kleiner Teil seiner insulinähnlichen Aktivität ausschalten. Wurde dagegen kristallines Insulin dem Serum zugefügt, so wurde seine Wirkung auf das Fettgewebe durch dasselbe Antiserum vollständig neutralisiert. Diese insulinähnliche Wirkung, die durch Insulin-Antikörper ausschaltbar ist, wird als freies und der nicht ausschaltbare Teil als gebundenes Insulin bezeichnet.

Intravenös verabreichtes Insulin soll nach 15 Min. im Blut ausschliesslich in freier Form zirkulieren, während der gebundene Anteil in dieser Zeit nicht zunimmt. Nicht in jedem von nüchternen Patienten stammenden Serum ist freies Insulin nachweisbar und es beträgt, gemessen an der Glukoseaufnahme zwischen 0 und 157 Mikro-E/ ml im Mittel 53.5 Mikro-E. Demnach muss also der grösste Teil der Insulin-Aktivität im menschlichen Serum auf gebundenes Insulin zurückfallen, welches mit der Glukoseaufnahme zwischen 52 und 238 Mikro-E./ml., im Mittel also 106 Mikro-E/ml. beträgt. Die Diskrepanz also in den Normalwerten der verschiedenen Insulinbestimmungsmethoden scheint darauf zu beruhen, dass der Zwerchfellmuskel auf das gebundene Insulin nicht anspricht und mit der immunbiologischen Methode von Y a l o w und B e r s o n nur das freie, sich an die Antikörper bindende Insulin erfasst wird.

Es ist bekannt, dass neben allgemeinen und unspezifischen Schutzeinrichtungen des Organismus ein besonderer und spezifischer Mechanismus mit der Möglichkeit der Bildung von Antikörpern besteht. Dabei handelt es sich um Stoffe, deren einziges und wichtiges Charakteristikum in der Fähigkeit zur spezifischen Bindung mit Antigenen gefunden wird, denen sie ihr Auftreten verdanken. Man hat die Bildung von Antikörpern als Ausdruck eines der Verteidigungs- oder Schutzmechanismen höherer Organismen angesehen. In Wirklichkeit handelt es sich, wie die Forschungsergebnisse der Allergologen und nicht zuletzt die klinischen Beobachtungen zeigen konnten, um einen viel allgemeineren physiologischen Vorgang, der, wenngleich er in zahlreichen Fällen wirkungsvoll am Verteidigungsgeschehen teil hat, auch unheilvolle Konsequenzen mit sich bringen kann, ohne sein Grundprinzip, Antikörper zu bilden, zu wandeln.

Die Antikörper wurden zunächst nicht direkt als gewisse Stoffe, sondern mehr als ein Phänomen und Wirkungsmechanismus aufgefasst. Ziemlich rasch hat man jedoch herausgefunden, dass man durch Fraktionierung des Serums Antikörper gewinnen und weiter, dass die antikörperreichen Fraktionen den Globulinen angehören. Physikalisch gesehen sind die Antikörper Makromoleküle, sie besitzen also grosse Molekularmassen.

Mit der elektrophoretischen Methode nach T i s e l i u s wurde gezeigt, dass ihre Wanderungsgeschwindigkeit im Bereich der sog. Gamma-Globuline liegt Wenn auch verschiedene Antikörper in der Zone der Wanderungsgeschwindigkeit der Beta- und sogar der Alfa-Globuline gefunden worden sind, so lässt sich das auf das Vorhandensein gemeinsamer Eigenschaften innerhalb dieser Proteine schliessen, nämlich dass sie möglicherweise eine gleichartige Rolle, die von Antikörpern, spielen, während die unterschiedliche elektrophoretische Wanderungsgeschwindigkeit ein Ausdruck einer verschiedenartigen strukturellen Gruppierung sein könnte.

Die Tatsache, dass Antikörper spezifische Bindungen mit Antigenen eingehen, soll auf einer besonderen räumlichen Konfiguration jedes einzelnen Antikörpers beruhen. Die oft verschiedene Wanderungsgeschwindigkeit also kann somit als eine von Antikörper zu Antikörper verschiedene strukturelle Gruppierung illustrieren, die mit der Spezifität dieser Antikörper gegenüber verschiedenen Antigenen zusammenhänger könnte.

Dass der Zustand der Sensibilisierung eines Organismus gegen Stoffe, sog. Allergene, auf der Anwesenheit von Antikörpern gegen diese Stoffe beruht, kann heute von niemandem mehr bezweifelt werden. Autoren, die die Eigenschaften der Antikörper von Allergikern studiert haben, fanden 2 Kategorien, die sich in ihrer Thermoresistenz und ihrer elektrophoretischen Wanderungsgeschwindigkeit untershceiden. Die beim Allergiker nachweisbaren Antikörper, auch "Reagine" genannt, sollen thermolabil sein und elektrophoretisch mit den Beta-Globulinen wandern. Nach Desensibilisierung der gleichen Individuen durch Injektion von kleineren Mengen des Antigens bilden sich Antikörper vom gewöhnlichen Typ, von den Allergologen "blockierende" Antikörper genannt. Diese sind hitzebeständiger und wandern mit der Gamma-Globulinfraktion.

Aus den Untersuchungen von K u h n s und P a p p e n h e i m e r über die Sensibilisierung mit Di-Toxinen geht hervor, dass die Bildung der einen oder anderen Kategorie von Antikörpern von der Disposition des betreffenden Individuums abhängt, ebenso wie von der Eintrittsweise des Antigens in den Organismus.

Bis heute ist es jedoch nicht in den darauf ausgerichteten Versuchen möglich gewesen, die Unterschiede zwischen den Antikörpern und den Bestandteilen des sog. Normalserums eindeutig aufzuzeigen. Über die Natur der Antikörper lässt sich nach dem derzeitigen Stand des Wissens sagen, dass man zwar unter den Antikörpern verschiedene Kategorien antreffen kann, deren physikalische und antigene Eigenschaften jedoch mit denen der Globuline im Normalserum übereinstimmen.

Unterschiede, in ihrem Charakter, die Fähigkeit sich mit den Antigenen die ihre Bildung hervorrufen, zu vereinigen, soll nur auf Variationen im sterischen Bau oder in der Anordnung verschiedener, das Molekül zusammensetzende Aminosäuren zurückzuführen sein. Zahlreiche Versuche sind der Ermittlung des Ortes der Antikörperbildung gewidmet worden. Der Umstand, dass man Antikörper zuerst im strömenden Blut entdeckt hat und sie sich wenig von den gewöhnlichen Globulinen unterschieden, hat dazu geführt, dass man die Bildung von Antikörpern direkt im zirkulierenden Blut annahm.
Heute wurde diese Ansicht schon weitgehendst verlassen, da man eine Reihe

von leicht kontrollierbaren Befunden dafür hat, dass die Antikörper zuerst in den Geweben erscheinen, und in besonderen Fällen konnten Antikörper nur im Gewebe und nicht im zirkulierenden Blut nachgewiesen werden. Über die Bildungsstätte der Antikörper weiss man heute, dass sie vorwiegend durch das reticulo-endotheliale System stattfindet. Dieses wird in allen Teilen des Organismus angetroffen, verhältnismässig reich an diesem Gewebe sind jedoch die Milz, das Knochenmark, die Lymphknoten und die Leber. Untersuchungen haben wahrscheinlich gemacht, dass sich die Antikörpersynthese während der Wachstums- und Reifungsprozesse der Plasmazellen vollzieht.

Charakteristisch für die entzündlichen Erkrankungen der Leber sind vor allem (nach H a r t m a n n, W u h r m a n n und W u n d e r l y) Veränderungen der Serumproteine und Lipoproteide, die im serologischen Sinne oft zu "veränderten" Reaktionen mit verschiedenartigen Antigenen Veranlassung geben. Ein empfindliches Symptom der gestörten Leberfunktion ist die Verschiebung der Serum-Eiweisskörper, wobei ziemlich charakteristisch für den Leberparenchymschaden die Abnahme der Albumine und der oft beträchtliche Anstieg der Gamma-Globuline ist. Die immunelektrophoretischen Untersuchungen von C l e v e und H a r t m a n n ergaben dabei eine Vermehrung vor allem der Beta-2-Globuline, jener Fraktion, die bei der normalen Elektrophorese häufig im Gamma-Bereich untergeht. Diese Vermehrung der Beta-2-Makro-Globuline kommt bereits nach G r a b a r schon bei der Hepatitis, ausgesprochener aber beim Übergang zur Lebercirrhose vor.

Da die Antikörper Proteine sind, ist ihre Bildung im Organismus natürlicherweise mit dem allgemeinen Proteinstoffwechsel verknüpft. Der allgemeine Ernährungszustand, der Stickstoffmetabolismus und der Gehalt der Ernährung an besonderen Aminosäuren, das Vitamingleichgewicht, hormonelle Einflüsse sowie der Einfluss des Nervensystems. Alles das hat Bezug auf die Antikörpersynthese. Klassischerweise nahm man früher an, dass eine Substanz, um Antigen zu sein, ein grosses Molekulargewicht besitzen, von Eiweissnatur und für den Antikörper bildenden Organismus fremdartig sein müsse. Untersuchungen zeigten, dass die Molekülgrösse allein keine ausreichende oder notwendige Bedingung dafür darstellt, dass eine Substanz antigenen Charakter entfalten kann. Kennt man doch makromolekulare Stoffe, die nicht oder nur schwach antigen sind.

Nach L o i s e l e u r kann man experimentell die Bildung von Antikörpern selbst gegen kleine Moleküle, meistens, wenn nicht immer, dadurch anregen, dass man den tierischen Organismus durch häufig wiederholte Injektionen mit diesen Stoffen überschwemmt.

Auch der exogene Charakter des Antigens kann heute als Charakteristikum nicht stichhaltig sein. Konte doch von W i t e b s k y und seinen Mitarbeitern, die einigen Kaninchen Schilddrüsenextrakt eingespritzt haben, den sie von selbigen Tieren gewonnen hatten, im Serum dieser Tiere Antikörper gegen diesen Extrakt nachgewiesen werden. Unter besonderen Umständen können also auch Stoffe endogenen Ursprungs die Bildung von Autoantikörpern veranlassen.

Man muss auch daran denken, dass man eine Antikörperbildung eventuell deshalb nicht nachweisen kann, da sich die Antikörper unmittelbar nach ihrer Entstehung mit den im Übermass vorhandenen Antigenen vereinigen.

Über die gegen Hormone gerichteten Antikörper sind die Kenntnisse noch ziemlich spärlich, schon allein deswegen, da man sie lange als nicht antigen angesehen hat. Heute weiss man, dass die eiweisshaltigen Hormone antigen sein können. So ist es auch gelungen, gegen Insulin gerichtete Antikörper zu zeigen, obgleich dieses Hormon ein verhältnismässig kleines Molekül besitzt. Man weiss nicht genau, wie die Vereinigung mit einem Antikörper den biologischen Effekt eines Hormons neutralisiert. Man kann sich jedoch vorstellen, dass diese Vereinigung dem Vordringen des Hormons an den Ort seiner Wirksamkeit entgegensteht. Nicht zu bezweifeln wäre auch, dass die aktiven Gruppen des Hormons durch ihre Bindung mit dem Antikörper ihre hormonelle Aktivität dadurch einbüssen.

Über das Auftreten von Insulin-Antikörpern bei Diabetikern nach Applikation von Insulin besteht heute kein Zweifel. Zu deren Nachweis gibt es heute verschiedene Methoden, die bei weitem jedoch nicht alle denselben Wert besitzen und es lassen sich durch sie nicht in allen Fällen dieselben Antikörper nachweisen. L a p r e s l e unterteilte die Insulin-Antikörper auf Grund ihrer Nachweismethode in 4 Gruppen:

1.) Antikörper, welche die hypoglykämische Wirkung des Insulins neutralisieren.

2.) Antikörper, die mit Insulin allergische Reaktionen geben.
3.) Antikörper, die durch ihre Bindung an markiertes Insulin nachgewiesen werden.
4.) Antikörper, welche durch serologische Methoden nachgewiesen werden.

Zur quantitativen Bestimmung der insulinneutralisierenden Antikörper wurde eine Methode von L o w e l l ausgearbeitet, die darin besteht, dass bei der Maus entweder die Serummenge bestimmt wird, die zur Aufhebung der durch Insulingaben provozierten Konvulsion notwendig ist, oder dass für genauere Bestimmung die BZ-Kurve nach der Injektion einer Mischung von Insulin und Serum bestimmt wird.

Neuestens konnte auch durch M a r s h und H a u g a a r d die neutralisierender Antikörper bei insulinresistenten Fällen an Rattenzwerchfell nachgewiesen werden. Zu Gunster der immunologischen Aetiologie von insulinresistenten Fällen wurden noch Argumente beigefügt, dass nämlich häufig bei diesen eine Vermehrung der Gamma-Globuline besteht, dass die neutralisierende Wirkung ebenfalls in den Gamma-Globulinen lokalisiert ist und dass bei insulinresistenten Patienten das markierte Insulin an die Gamma- Globuline fixiert wird.

Von Bedeutung ist hier auch die in vielen Fäller von Insulinresistenz beobachtete Wirksamkeit von ACTH. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass manche Erscheinungen, die eine Insulinresistenz begleiten, nicht unbedingt nur durch Vorhandensein von Insulinantikörpern erklärt werden können. So kann eine Hyper-Gamma-Globulinämie auch dann entstehen, wenn bei hohen Insulingaben zugleich auch Verunreinigungen injiziert wurden.

So konnte G r a b a r das Vorhandensein von stark antigen wirkenden Verunreinigungen in den handelsüblichen Insulin-Präparaten feststellen, die auch dann eine Bildung von Antikörpern bewirkten, wenn sie nur in Spuren injiziert wurden.

Ja es konnten sogar derartige Verunreinigungen in mehrmals umkristallisiertem Insulinpräparaten festgestellt werden. Es ist also möglich, dass immunologische Unterschiede zwischen der endogenen und dem aus dem Pankreas extrahierten und auch therapeutisch verwendeten Insulin bestehen.

Was die Antikörper anbelangt, die für die Insulinallergie verantwortlich sind, so konnte L o w e l l zum ersten Male zeigen, dass es sich hier um andere Antikörper handelt, als um die neutralisierenden und dass unter Umständen beim gleichen Individuum beide Antikörper gleichzeitig vorhanden sein können. Die Eigenschaften dieser Reagine bestehen darin, dass sie thermolabil sind, der Beta-Globulin-Fraktion angehören, keine neutralisierende Wirkung gegenüber Insulin besitzen und dass sie im Allergiehauttest und mit dem Prausnitz-Küstnerschen Versuch nachgewiesen werden können. In einem grossen Teil der Fälle können diese Reagine auf Verunreinigungen und nicht auf das Insulin selbst zurückgeführt werden, denn im Gegensatz zur Insulinresistenz verschwindet die Allergie meist bei Verwendung von umkristallisiertem Insulin.

B e r s o n und Mitarbeiter konnten zeigen, dass sich im Serum der meisten mit Insulin behandelten Patienten Globuline befinden, an die sich markiertes Insulin bindet. Dies konnte mittels der Elektrophorese, der Ultrazentrifuge und durch der verlangsamten Katabolismus des markierten Insulins nachgewiesen werden.

Diese Globuline verhalten sich wie Antikörper, denn sie erscheinen erst nach einer gewisser Dauer der Insulinbehandlung, gleich, ob die Patienten Diabetiker sind oder nicht. Elektrophoretisch wurde erwiesen, dass diese Antikörper zwischen den Beta- und Gamma-Globulinen liegen.

Diese Untersuchungen sind von grosser Bedeutung, da sie doch beweisen, dass eine Bildung von Antikörpern bei mit Insulin behandelten Patienten sich nicht nur auf diejenigen Fälle beschränkt, bei denen es zu Insulinresistenz oder Insulinallergie kommt, sondern dass das weitaus häufiger der Fall ist. Diese Tatsache könnte vielleicht zum Teil mitverantwortlich für die notwendige Dosierung des Insulins bei Kranken sein, in dem diese Bindung von einem neutralisierenden Effekt begleitet sein könnte.

Nach Charles B e s t soll jedoch der Ausdruck Antikörper ausdrücklich für Substanzen vorbehalten bleiben, die sich aus der Injektion von Insulin ergeben und artspezifisch für den im betreffenden Fall angewandten Insulintyp sind. Immerhin wäre zu sagen, dass man nach Beurteilung der bisherigen Resultate der Immunologie im Bereich des Diabetesproblems

auf Grund der elektrophoretischen Wanderungsgeschwindigkeit 4 Typen von Insulin-Antikörpern, nämlich die der Gamma-Globuline, Beta-Globuline, Alpha-Globuline und Albumine für erfasst halten kann.

Das Diabetesproblem, hier insbesondere einer seiner unerfreulichen Komplikationen, wie wir sie in der Insulinresistenz sehen, lässt sich jedoch nicht immer nur immunologisch klären, klinische Beobachtungen zeigen jedoch, dass es sich hier mehr oder weniger um einen pathophysiologischen Prozess nicht nur der Stoffwechselstörung des Pankreas handelt, sondern dass der Diabetes selbst, wie auch das Phänomen der Insulinresistenz eine weit grössere pluriglanduläre Störung ist, die also logischerweise auf dem Vorhandensein von physiologischen Gegnern basieren muss.

Sogar die Verfechter der Theorie von der unbedingten Zentralstellung des Pankreas im intermediärer Stoffwechsel müssen die Tatsache hinnehmen, dass der Diabetes nicht mehr als blosse, durch den Mangel an Insulin bewirkte Störung des KH-Stoffwechsels angesehen werden kann, sondern als komplexe, durch eine jetzt noch unübersehbare Anzahl von Effektoren bestimmte, allgemeine Stoffwechselstörung aufgefasst werden muss. Der Weg zu dieser Auffassung ist vor allem gezeichnet durch die Entwicklung der allgemeinen Endokrinologie. Dass wir bei der Untersuchung des Problems der Insulinresistenz ein besonders Augenmerk auf diese physiologischen Gegner richten müssen, tritt mit dem kürzlich von F. M e y t h a l e r angewandter Präparat des sog. Alpha-Methyl-Dopa bei Diabetes mellitus zutage. Es handelt sich hier um ein über die Hemmung der Noradrenalinsynthese wirkendes, blutdrucksenkendes Mittel, das von F. M e y t h a l e r an 150 Diabetesfällen mit gleichzeitigem Hochdruck in der Klinik angewandt und seine Wirkung sowohl auf die diabetische Stoffwechselkrankheit, wie auch auf die Hypertonie eingehend geprüft wurde. Neben der sehr erfreulichen in gut 65 % Fälle erfolgreich den Blutdruck senkenden Wirkung wurde sogar eine ausgezeichnete Wirkung des Präparates auf den Hochdruck bei Komplikationen mit Diabetes mellitus beobachtet, ja es wurde sogar eine günstige Beeinflussung der diabetischen Stoffwechsellage beobachtet, die in einer verringerten Insulinzufuhr zum Ausdruck kam. An dieser Stelle möchte ich die eindrucksvolle Wirkung des Alpha-Methyl-Dopa bei einem Fall von ausgeprägter Insulin-

resistenz aus der M e y t h a l e r schen Klinik schildern.

Es handelt sich hier um eine 69-jährige Patientin, die bereits 10 Jahre zuckerkrank ist.

Schon aus der Familienanamnese war zu entnehmen, dass die Patientin hereditär belastet war, denn Geschwister der Mutter waren Diabetiker.

Obwohl die Eltern der Patientin nicht zuckerkrank gewesen waren, trat die Krankheit bei ihr und 3 weiteren von 8 Geschwistern, 2 Schwestern und 1 Bruder, wieder auf.

Aus der EA war ersichtlich, dass die Patientin 1944 einen Unfall hatte, bei dem sie Rippenserienfrakturen und ein stumpfes Bauchtrauma erlitt. Sie hatte insgesamt sechsmal Gallenkoliken, die ohne Ikterus verliefen, wobei die letzte 3 Jahre vor der Klinikaufnahme aufgetreten war. Häufig stellten sich auch Nebenentzündungen ein, die letzte vor 1 Jahr. Vor einem halben Jahr litt die Patientin an einer Mittelohrentzündung.

Der Diabetes wurde vor 10 Jahren diagnostiziert, wie jedoch aus der Beschwerden zu entnehmen war, musste sie schon länger zuckerkrank gewesen sein. Der Diabetes liess sich anfangs gut mit Rastinon einstellen. Erst einige Monate vor der Einweisung in die Klinik musste auf Insulin übergegangen werden, wobei stets steigende Dosierung erforderlich war. Zuletzt erhielt die Pat. bei BZ-Werten zwischen 300 und 400 mg% 48 E Depot-Hoechst. morgens und 20 E Depot abends.

Sie klagte über Polydypsie, Pollakisurie, Inappetenz (Gewichtsverlust 25 Pfund im Verlauf eines Vierteljahres), Gefühlsstörungen an Händen, Füssen und Kopfhaut, Schwindelanfälle, Atemnot bei Belastung und gelegentlich über Schmerzen in der li. Brustseite und hinter dem Brustbein, unabhängig von eingenommenen Mahlzeiten.

Die 69-jährige Patientin zeigte sich bei der Klinikaufnahme in ausreichendem Allgemeinzustand. An pathologischen Veränderungen wäre ein leises Systolikum über allen Ostien zu verzeichnen, mässige Druckempfindlichkeit im li. Lendenbereich, geringer Druckschmerz im re. Unterbauch, Hypertonie von 190/100 und Durchblutungsstörungen beider Unterschenkel. Die BSG betrug 15/40.

Bei der Klinikaufnahme lagen die BZ-Werte bei Verabreichung von bis zu maximal 140 E Depot-Insulin und einer Zuckerdiät von 156 g KH täglich nicht über dem Niveau von 400 mg%. Die Tagesausscheidung überschritt 20 g Zucker pro Tag nicht.

5 Wochen später (im September 62) stiegen die BZ-Werte trotz gleichbleibender Insulin-Dosierung auf Werte bis zu 600 mg% an. Mit dem gleichzeitigen Anstieg der Glukosurie auf das Doppelte stellte sich auch eine Acetonurie ein, während in den ersten Tagen dieser Periode der BZ-Wert morgens noch bei 200-300 mg% lag, und exzessive Erhöhungen erst in den Mittags- und Nachmittagsstunden auftraten, stellte man bereits 2 Wochen später auch morgens schon BZ-Werte von 400 mg% fest und gab daraufhin kurzfristig 80 E ACTH.

Zwischendurch verabreichte man ausserdem 140 E Depot-Insulin noch 32 E Alt-Insulin. Dann ersetzte man einen Teil Depot-Insulin durch Depot-Horm-Insulin, was jedoch erfolglos blieb. Die Insulindosen waren immer auf 5 Injektionen pro Tag verteilt.

Im Oktober wurden zusätzlich noch 40 mg Ultracorten gegeben. Zum Ende des gleichen Monats begann man mit der Darreichung von 2 x 1 Tbl. Alpha-Methyl-Dopa täglich.

Eine nennenswerte Besserung war nicht festzustellen, obwohl die Insulinmenge zu dieser Zeit pro Tag schon 300 E überschritt. Die Insulinmengen wurden nun auf 7 Injektionen pro Tag verteilt gegeben. Ende November verfiel die Pat. in ein schweres Zuckerkoma. Der Insulinbedarf betrug zu diesem Zeitpunkt 500 E täglich, die BZ-Werte stiegen auf 900 mg% an.

Trotz Dauertropfinfusion mit Insulin wurden die Insulingaben auf 12 Inj. pro Tag erhöht.

Es konnte letztlich der schwere komatöse Zustand beherrscht werden. In der Folgezeit machte sich ein erhöhter Insulinbedarf von 700 bis schliesslich 1020 E Alt-Insulin bemerkbar. Die BZ-Werte schwankten zwischen 100 und 400 mg%.

Mitte Januar wurden die Alpha-Methyl-Dopa-Gaben wieder abgesetzt, die in den vergangenen 3 Monaten laufend auch weiterhin verabfolgt worden waren.

Am 17. Februar jedoch wurden die Methyl-Dopa-Gaben erneut fortgesetzt und zwar mit 3 x 1 Tbl. täglich.
Bei gleichbleibender Insulindosierung sank nun der BZ stetig. Am 26. Februar erreichte er sogar den einmalig niedrigen Wert von 78 mg%. Eine ausgeprägte Hypoglykämie blieb aus.

Nach Erhöhung der Methyl-Dopa-Gaben auf 5 Tbl. pro Tag konnte die Insulindosierung langsam auf 200 und 400 E täglich gedrosselt werden.

Schliesslich war die Stoffwechsellage soweit geregelt, dass Methyl-Dopa völlig abgesetzt werden konnte und es möglich war, die Insulingaben auf 90 E Alt-Insulin (verteilt auf 3 Injektionen pro Tag) und 60 E Depot-Insulin (ebenfalls auf 3 Inj. verteilt) zu reduzieren, wobei die BZ-Werte zwischen 220 und 400 mg% täglich lagen.

Die Zuckerdiät wurde beibehalten.
Dass es sich in diesem Falle um eine progressive Verschlechterung der KH-Stoffwechsellage, die über einen konstant zunehmenden Insulinbedarf auf eine ausgeprägte Insulinresistenz hinauslief, handelte, ist aus der fast 10-monatigen stationären Behandlung des Diabetes ersichtlich.

Selbst so hohe tägliche Insulindosen wie 1020 E bewirkten nie hypoglykämische Erscheinungen. Im Gegenteil, die BZ-Werte lagen zu dieser Zeit grundsätzlich über dem Niveau von 300 mg%.

Betrachtet man die Ursachen, die für diese Insulinresistenz in Frage kommen könnten, so denkt man an die in der letzten Zeit immer häufiger erwähnten Antikörper, welche gegen das Insulin gerichtet sind. Die in dieser Richtung durchgeführten Untersuchungen zeigten, dass die Insulin-

aktivität im 1:2 verdünnten Serum einen Wert von 290 nE /ml aufwies. Auch war keine Hemmwirkung auf zugesetztes exogenes Insulin bei zweimaliger Prüfung (kristallisiertes Schweine- und Rinder-Insulin) vorhanden. Ein insulinneutralisierender Antikörper war also nicht die Ursache der Resistenz. Für eine floride ausgeprägte Infektion bestanden keine Anzeichen. Die Körpertemperatur lag während dieser Zeit nur selten über normalen Werten, und sie war dann oft als eine Folge der Kreislaufdekompensation zu deuten.

Durch klinische Untersuchungen wurde lediglich ein mässig ausgeprägter Lungenkatarrh beiderseits und ein perihilär im linken Oberfeld gelegenes spezifisches Infiltrat älterer Natur festgestellt. Eine frische Lungen-Tbc bestand nicht, denn im Sputum konnten auch nach Anreicherung keine Tb-Bakterien nachgewiesen werden. Gegen eine frische Entzündung sprachen auch die Leukozytenwerte, die selten den Wert von 8000 überschritten.

Auch bestand kein genügender Anhalt dafür, dass die Resistenz hepatogen bedingt sein könnte. Das Serumbilirubin betrug 0.75 mg%, Takata 90, Weltmann 1-7, Thymoltest-86, Zinksulfattest - 81, Cadmiumtest(+), Harnstoff 28.9 mg%, SGOT 27 E, SGPT 21 E, LDH 350 E, Serumelektrophorese: Gesamteiweiss 6.65 %, Alb.rel. 42.5 %, Globulin Alfa 1: 6.5 %, Alfa-2: 8.5 %, Beta-1: 7 %, Beta-2: 8 %, Gamma:27.5 %, Quotient: 0.74 %.

"Leberpunktion":

Am eingesandter Material keine wesentliche Bindegewebsvermehrung. In den Glissonschen Scheiden eine geringgradige Zellvermehrung, die aber wohl nicht als besonderer krankhafter Befund zu werten ist. Die Leberzellen zeigen teilweise Vakuolen. Es dürfte sich hier um eine Verfettung handeln. Die Vakuolen sind ganz unregelmässig verteilt und nur in geringem Umfang vorhanden." (Prof.Dr. E. Rix, Vorstand des Pathologischen Institutes der Stadt Nürnberg).

Serumelektrolyte:

Kalium: 21.2 mg%, Natrium 325 mg%, Chlor: 394 mg%, Serum-Eisen: 89 g%.
Somit konnte auch ein hypochlorämisches Syndrom ausgeschlossen werden.

Ein Vitamin-B Mangel kommt nicht in Frage, da die Patientin von Anfang an Vitamin-B-Präparate und längere Zeit auch Cocarboxylase erhielt.

Die Analyse der Insulinresistenz in diesem Falle lässt vielmehr vermuten, dass wir hier mit einem Gegenregulationseffekt zu tun hatten.
Die Patientin zeigte zum Zeitpunkt der Aufnahme bei einer Grösse von 148 cm und einem Gewicht von 57 kg immerhin Zeichen eines pyknischen Habitus. Nicht zu vergessen ist auch, dass sie im letzten Vierteljahr einen Gewichtsverlust von 25 Pfund verzeichnete. Der Blutdruck lag in entsprechender Höhe und betrug in der Regel 190/110.

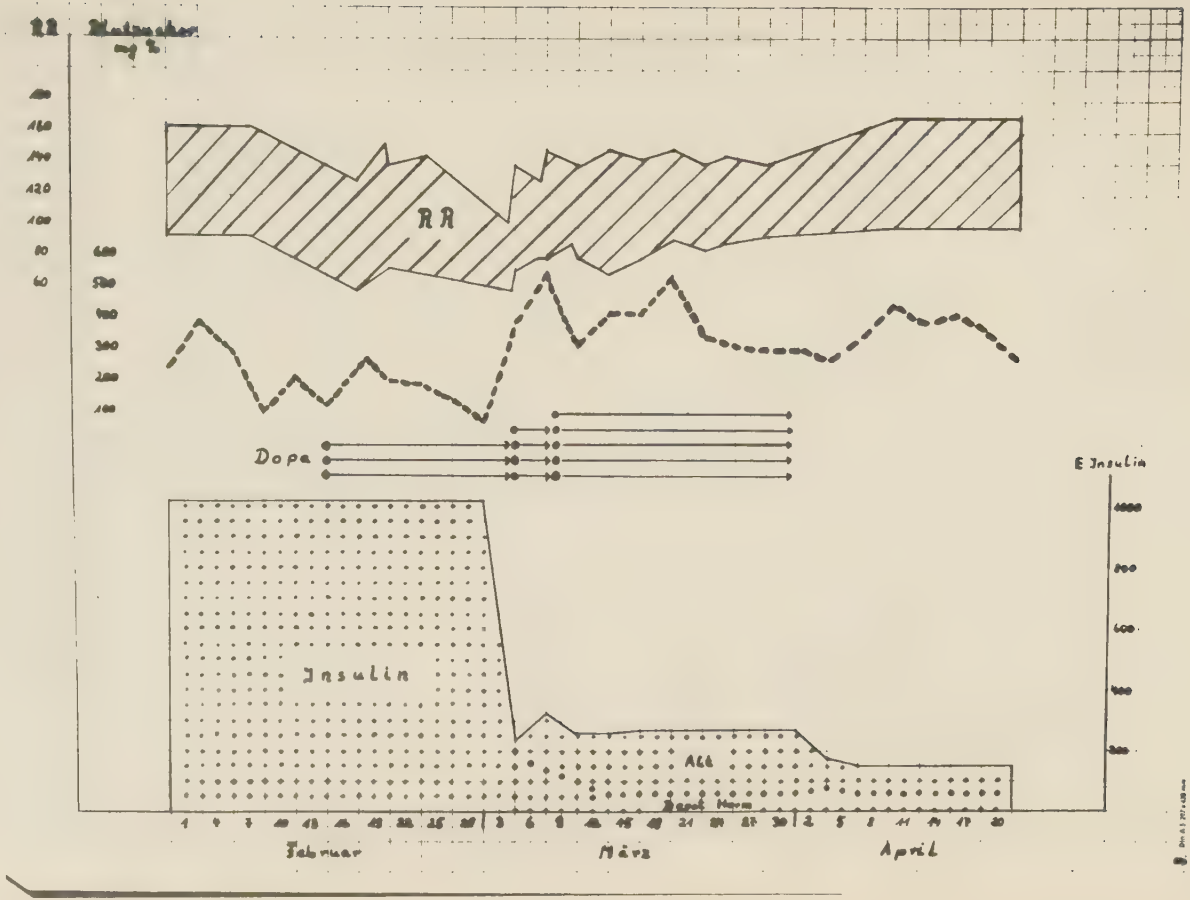
Beachtenswert war das Serum-Cholesterin von 352 mg und eine Erhöhung der Cholesterinester von 264 mg.

Halten wir uns eine Untersuchung M e y t h a l e r s aus dem Jahre 1938 vor Augen, in welcher er sagt, dass bei Pyknikern ein starkes Adrenalinsystem und ein starker Inselapparat herschen und das hormonale Steuerungssystem unter hoher Spannung steht, wobei jedoch das Adrenalinsystem überwiegt. Bekannt ist auch, dass das Inselsystem eine gewisse Zeit lang gegenregulatorische Einflüsse durch eine Mehrproduktion an Insulin kompensieren kann. Auf längere Zeit gesehen bedeutet das, dass die kontrainsulären Einflüsse eine funktionelle Überlastung des Inselorgans mit einer nach und nach eintretenden Erschlaffung der Beta-Zellen und somit eine Verschlechterung der Glukoseutilisation herbeiführen.

Da die Patientin zweifelsohne heredeitär stark belastet war, muss auch angenommen werden, dass die Fähigkeit ihrer Körperzellen, die verfügbare Glukose zu verwerten, vermindert war. Aus der Anamnese kann man jedoch schliessen, dass das über 10 Jahre lang mit Rastinon stimulierte Inselsystem die gestellten Forderungen gut kompensieren konnte. Zu einer Ermüdung der Beta-Zellen schien es einige Monate vor der Klinikaufnahme zu kommen. Sie äusserte sich darin, dass Rastinon jetzt unwirksam war, der BZ trotz täglicher Applikation von 48 und 20 E Depot-Insulin stets ascendierte und schliesslich BZ-Werte von 300-400 mg% erreicht wurden. Die Progredienz der Verschlechterung war auch durch Erhöhung der Insulingaben während des stationären Aufenthaltes nicht mehr zu bremsen. Ein Beispiel dafür mag das Profil der BZ-Werte trotz erheblicher Steigerung der Insulinmenge auf 144 E Depot-Insulin und 124 Alt-Insulin im Laufe der siebten Woche sein.

11.9.62

Zeit	BZ	Insulin Depot	Alt
8 h	384 mg%	40 E	
10 h			28 E
11 h	618 mg%		
13 h		40 E	40 E
15 h			20 E
16 h			20 E
19 h	312 mg%	40 E	
20 h		24 E	20 E
		144 E	128 E


RR
RR
Dopa
Insulin
E Insulin
Alt
Februar
März
April

12.9.1962	BZ	Insulin Depot	Alt
8 h	216 mg%	40 E	
10 h	436 mg%		
12 h	360 mg%	40 E	
15 h	362 mg%		
16.30 h		20 E	20 E
17 h	540 mg%		
23 h		20 E	20 E
		120 E	40 E

Schliesslich kam es Ende November 1962 zu BZ-Anstiegen von bisweilen über 800 mg%, starker Acetonurie bei verhältnismässig erträglicher Glykosurie und einem Coma diabeticum, dass man durch 12 Injektionen Insulin auf den Tag verteilt und Dauertropfinfusion, bestehend aus Ringerlösung, Berolase und 100 E Alt-Insulin zu beherrschen vermochte.

In der Folgezeit machte sich jedoch ein exzessiv hoher Insulin-Bedarf bemerkbar. Trotz Verabreichung von täglich 1020 E Alt-Insulin lagen die BZ-Werte in Höhen bis zu 400 mg%. Durch Verabreichung von anfangs 2, Tabletten Alpha-Methyl-Dopa konnte in kurzer Zeit der Blutzucker auf günstigere Werte gesenkt werden. Ende Februar stellten sich leichte hypoglykämische Erscheinungen ein, worauf hin die Insulindosis von 1020 E im Verlauf von 6 Tagen auf 300 E gesenkt wurde. Die Alpha-Methyl-Dopa-Gaben wurden langsam auf 5 Tabletten pro Tag erhöht und es zeigte sich, dass die Patientin letztlich mit 150 E Insulin pro Tag (90 E Alt-Insulin und 60 E Depot-Insulin) gut eingestellt war.

Die blutdrucksenkende Wirkung des Alpha-Methyl-Dopa kam in der Tatsache zum Ausdruck, dass die Blutdruck-Werte vor Verabfolgung des Präparates 160/110, bei Darreichung Alpha-Methyl-Dopas jedoch durchschnittlich nur noch 140/80 betrugen.

Bei Entlassung der Patientin (7.5.63) ergab die Harnuntersuchung auf blutdruckwirksame Brenzkatechinamine in der 24-Std.-Menge (1600 ml) eine Noradrenalinaequivalente von 27 Gamma.

Im Folgenden kann nun über einen weiteren Fall einer "Durchbrechung einer Insulinresistenz" mittels Alpha-Methyl-Dopa berichtet werden:

67-jähriger Mann (F.H.) bei dem eine Haemochromatose mit splenomegaler

Lebercirrhose und Diabetes mellitus, Myocardsklerose, Herzinsuffizienz vorliegt.

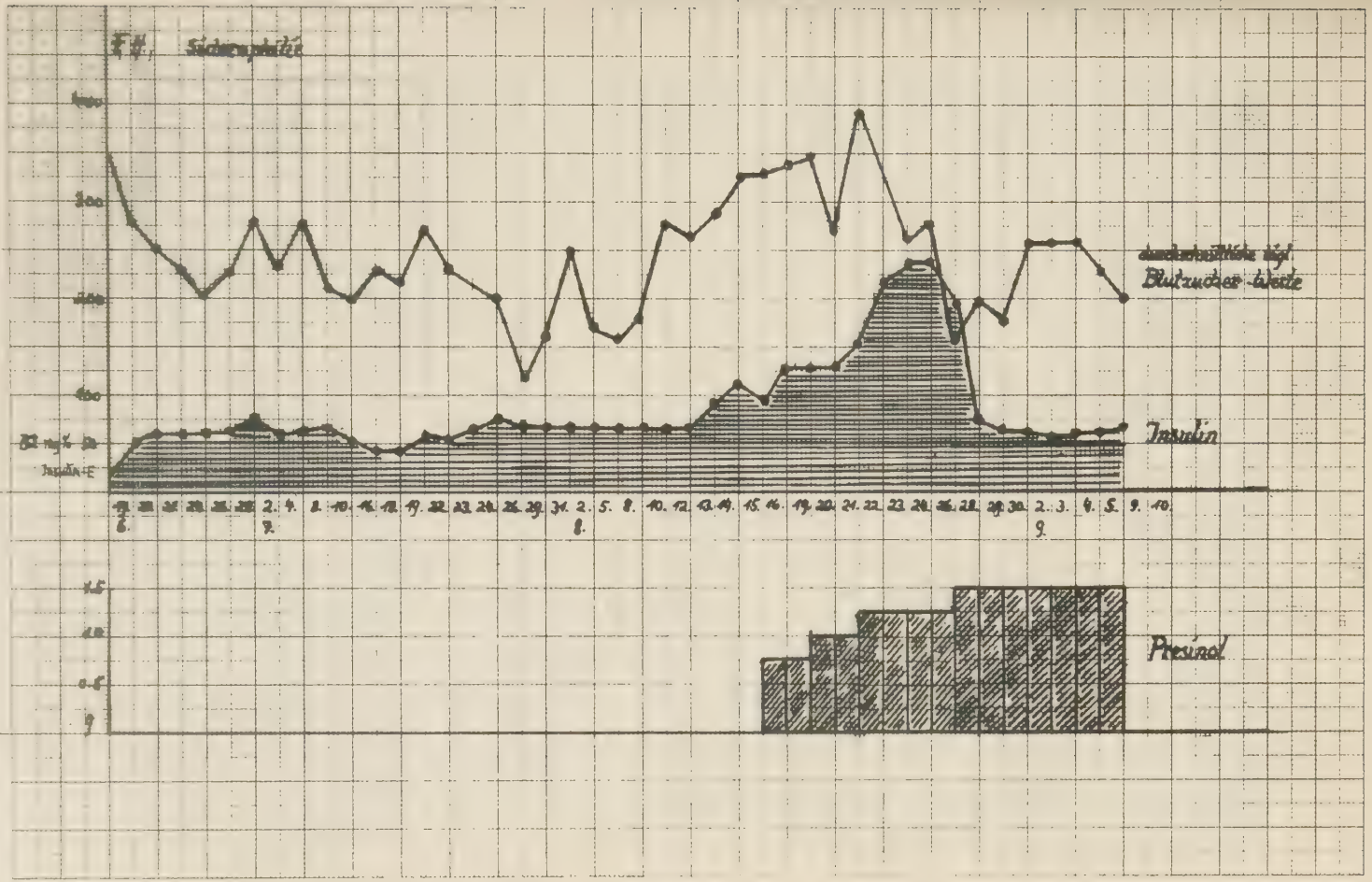
Dieser 67-jährige Patient kam am 19.6.63 wegen seines Diabetes mellitus zur Klinikaufnahme. 1958 sei erstmals eine Glykosurie festgestellt worden, die bei späteren Kontrollen nicht mehr beobachtet wurde. Der Patient klagte über seit einem Jahr bestehende rasche Ermüdbarkeit, Polydypsie, und erhebliche Gewichtsabnahme trotz gutem Appetit. Ausser einer Verwundung und einer Schenkelhalsfraktur nicht ernstlich krank gewesen.

Der Patient befand sich in mässigem EZ, hellbraune Hautfarbe. Sichtbare Schleimhäute gut durchblutet. Teleangiektasien im Gesicht. Angedeutetes Palmarerythem. Weiblicher Behaarungstyp. Erhebliche Unterschenkelödeme bds., kein Ikterus. Lungenemphysem, Herz bds. etwas verbreitert. Geringer Meteorismus bei fettreichen Bauchdecken. Leber nicht tastbar. Milz knapp handbreit vergrössert, derbe Konsistenz. Nierenlager frei. Am linken Unterschenkeldrittel medial Fistel und mehrere reizlose pigmentierte Narben. RR um 140/90, Temp. normal, Puls um 80/min.

Untersuchungsbefunde:
WaR und Nebenreaktionen neg., BSG 25/58, Harnstatus bis auf Glykosurie unauffällig. Blutbild: Hb 89 %, Ery 4.4 Mill., FJ 1.0, Leuko 3000, Ausstrich unauffällig. Serumbilirubin 1.7 mg%, direkt neg., Takata 20 mg%, Thymoltest neg., Zinksulfattest pos., Cadmiumtest neg., alk.Phosphatase 20.2 E, Cholesterin 195 mg%, Harnstoff 27 mg%, Serum-Eisen 186 gamma%, Serum-Kupfer 140 gamma%, Serum-Elektrophorese: Ges.-Eiweiss 7.70 g%, Alb. 37 %, Glob.alpha-1: 4.5 %, alpha-2: 6.0 %, beta-1: 8.5 %, beta-2: 12.0 %, gamma: 32.0 %, Quotient 0.58. Der Zweifarbstofftest ergab eine Exkretionsleistung von 69 %.

Im Ekg Sinusrhythmus, normale Überleitung, Linkstyp mit pathologischen Veränderungen der Kammerendteile. In der BWA deutlich abgeflachte T-Wellen. Die Thoraxaufnahme zeigte neben einer Zwerchfellpleuraadhäsion rechts ein linksbetontes Herz, Aortensklerose. Weichteilaufnahme beider Unterschenkel: Ausgeprägte Atherosklerose der Unterschenkelarterien bds. Linkes Sprunggelenk: Deformierung der distalen Unterschenkelknochen und des Talus. - Arthrodese im oberen Sprunggelenk und Metallsplitter in den Weichteilen nach Unterschenkelschussbruch. Die röntgenologische Untersuchung des Ösophagus und des Magens ergab keinen Anhalt für Varicen. Am Augenhintergrund keine diabetischen Veränderungen. Bei der Laparoskopie fand sich eine fein- bis mittelhöckerige atrophische Lebercirrhose mit graubrauner Färbung, eine Splenomegalie (Zuckergussmilz), portale Hypertonie mit Varicenbildung und geringem Ascites. Histologische Untersuchung des Leberpunktates (Prof.Dr.med. E.R i x): "Man erkennt einen deutlichen und erheblichen Umbau des Lebergewebes mit einer Bindegewebsvermehrung und einer Pseudolobulusbildung. Ausserdem ist reichlich Haemosiderin abgelagert. Der Befund spricht für eine Pigmentcirrhose."

Verlauf: Bei Bettruhe und entsprechender Kost erhielt der Pat. über einer längeren Zeitraum täglich Injektionen mit Strophanthin, Cordalin, Prohepar und Laevulose in kleinen Dosen. Unter dieser Behandlung besserte sich die Herzinsuffizienz innerhalb einiger Tage, wobei die Ödeme vollkommen


F. H. Südamerikanerin
durchschnittliche tägl. Blutzucker-Werte
Insulin
Preludal

ausgeschwemmt wurden. Nach Sicherung der Diagnose wurde eine Aderlassbehandlung durchgeführt, die jedoch wegen stenocardischer Beschwerden auf Wunsch des Patienten abgebrochen werden musste. Das Haemoglobin und die Eisenwerte blieben dabei in Grenzen konstant. Der weitere Verlauf war durch den Diabetes mellitus gekennzeichnet. Bei Aufnahme betrug der Blutzucker 344 mg%. Bei einer morgendlichen und abendlicher Insulininjektion von insgesamt etwa 64 E Depot-Insulin schwankten die etwas labilen Blutzuckerwerte zwischen 200 und 270 mg%.

Trotz gleichbleibender Therapie und ohne Änderung des Zustandes des Patienten, verschlechterte sich etwa 8 Wochen nach Behandlungsbeginn die diabetische Stoffwechsellage. Der Blutzucker stieg bis maximal 460 mg% an. Es musste deshalb laufend das Insulin erhöht werden, wobei zum Teil Alt-Insulin mehrmals über den Tag verteilt gegeben wurde.
Während der Diabetes vorher mit 64 E Depot-Insulin einigermassen kompensiert werden konnte, stieg jetzt der Insulinbedarf bis zu 240 E täglich an. Gleichzeitig mit der steigenden Insulindosis wurde Presinol 0.75 g verordnet. Auch diese Dosis wurde in den folgenden Tagen bis zu 1.5 g erhöht. 6 Tage nach Beginn dieser Behandlung wurde ein rascher Abfall der durchschnittlichen Blutzuckerwerte von 400 auf 160 mg% beobachtet, so dass 8 Tage nach Einsetzen der Presinol-Behandlung innerhalb von 2 Tagen die Insulindosis von 240 E auf 72 E reduziert werden konnte. Bei dieser Dosis und 1.5 g Presinol lagen die Blutzuckerwerte in den folgenden Tagen um 250 mg%. Nebenwirkungen von Seiten des Presinol wurden nicht gefunden.

Um das Wirkungsprinzip des Alpha-Methyl-Dopa zu verstehen muss auf die 1938 von H o l t z gemachte Entdeckung zurückgegriffen werden.

Bis zu diesem Zeitpunkt wurde angenommen, dass die Synthese der Nebennierenmarkhormone aus Tyrosin erfolge.
Durch H o l t z ` Entdeckung wurde der Weg der Entstehung dieser Hormone aufgezeichnet. Demnach wird Tyrosin zu Dihydroxyphenylalanin oxydiert, auch Dopa genannt, welches durch Abspaltung von Kohlendioxyd in Hydroxytyramin (Dopamin) umgewandelt wird. Die Decarboxylierung von Dopa zu Dopamin erfolgt durch die Dopadecarboxylase und ist somit die Vorstufe der Umwandlung in Noradrenalin und Adrenalin.

Es konnte auch tatsächlich gezeigt werden, dass der Brenzkatechingehalt der Nebenniere nach Anwendung von Dopa zunimmt und sich der Noradrenalin-

gehalt in den Organen erhöht. Dass der Organismus imstande ist, Dopa zu Dopamin umzuwandeln, wurde auch von H o l t z gezeigt, indem nach oraler Dopazuführung grosse Mengen von Dopamin im Harn ausgeschieden wurden. Durch die Einwirkung eines ATP-haltigen Fermentsystems wird, nach H o l t z und K r o n e b e r g, Dopamin durch Hydroxylierung in Noradrenalin umgewandelt.

Während die Biosynthese der Brenzkatechinamine in den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarkes von Tyrosin über Dopa, Dopamin, Noradrenalin bis zum glandulären Hormon Adrenalin reicht, bleibt in den sympathischen Nerven die Synthese auf der Stufe des Neurohormons Noradrenalin stehen. In anderen Organen wie Leber, Lunge, Darm und Gehirn ist Dopamin das Endprodukt dieser Biosynthese und stellt nach H o l t z als "Gewebshormon" den Wirkstoff dar.

Die Untersuchungen etlicher Autoren konnten zeigen, dass die Wirkung des Alpha-Methyl-Dopa in der Blockierung der enzymatischen Synthese des Noradrenalins liegt. Der Angriffspunkt dieser beruht somit auf der Hemmung der Dopadecarboxylase, womit Dopa nicht in die pressorisch wirkende Form Dopamin umgewandelt werden kann.

Noradrenalin ist als Neurohormon Erregungsüberträger und somit der wichtigste Stoff im sympathischen Nervensystem.

Noradrenalin und Adrenalin sind Wirkstoffe zweier physiologischer Regulationssysteme. Während jedes Absinken des Blutdruckes einen Reiz für das über die Pressorrezeptoren des Carotissinus vermehrte Freiwerden des blutdrucksteigernden Noradrenalins ist, so ist wiederum, was dank der Versuche M e y t h a l e r s feststeht, ein Absinken des BZ-Spiegels der adaequate Reiz für die Ausschüttung des Adrenalins.

Die Untersuchungen M e y t h a l e r s zeigten, wie eindrucksvoll die antagonistische Wirkung des Adrenalins gegenüber dem Insulin ist. Demnach setzt das sympathico-chromaffine System seine gegenregulatorische "Sicherungsfunktion" nicht erst in Notfallssituationen ein.
Nicht ein bestimmter, für den Organismus kritischer Glykämiewert ist die

Veranlassung zur gesteigerten Funktion des gesamten sympathico-chromaffinen Systems.

Aus den Experimenten M e y t h a l e r s ist ersichtlich, dass gegenregulatorische Symptome bereits bei hohen Glukämiewerten auftreten, sofern sich der Blutzucker in absteigender Phase bewegt.

Diese Tatsachen gewinnen noch an Bedeutung, wenn man sich die Beiosynthese der Brenzkatechinamine vor Augen hält. Demnach vermag die Nebenniere bei Anwesenheit von ATP und Cholin aus Noradrenalin Adrenalin zu bilden. Ja Dopamin kann sogar in gewissem Masse durch Methylierung und nachfolgende Oxydation direkt in Adrenalin übergeführt werden.

Aus den verschiedenen Untersuchungen ergibt sich, dass zwischen Nebennierenmark und Nebennierenrinde eine Korrelation besteht. So führt eine gesteigerte endogene Produktion von Nebennierenmarkhormonen zu einer Hyperplasie der Nebennierenrinde, der die ACTH-Mobilisation zugrunde liegt.
Ausserdem sollen Insulin-Gaben oder auch endogen erhöhte Insulin-Produktion die Nebennierenrinde stimulieren. Die diabetogene Wirkung der Nebennierenrindenhormone steht wohl ausser allem Zweifel.

Wie wir wissen, führt die Überproduktion der Glukocorticosteroide zu einer Insulinresistenz. Hieraus ergeben sich also klare Beziehungen zwischen den grossen physiologischen Regulationssystemen des Organismus: dem sympathico - adrenalen und dem Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrindensystem.

Unterlegt ist auch, dass beim menschlichen Diabetes während der Acidose eine Nebennierenrinden-Überfunktion stattfindet.

Auch in den beschriebenen Fällen war es die Aufgabe, eine so ungünstige Situation, wie sie das Coma diabeticum darstellt, zu beseitigen.

Überblickt man das gesamte Krankengut und die Teilung der Diabetesformen in juvenilen und Alters-Diabetes, wobei bei ersterem eine Störung des Inselapparates im Vordergrund steht, bei letzterem jedoch die Gegen-

regulation, bewirkt durch die Nebennieren und mit diesen in enger Beziehung stehenden Hypophyse, den Verlauf mitbestimmt, erkennt man auch, dass mit zunehmendem Alter und konstitutionsmässig bei Pyknikern wie das aus den Untersuchungsergebnissen M e y t h a l e r s hervorgeht, ein Überwiegen des sympathico-adrenalen Systems herrscht und fast regelmässig mit einem erhöhten Blutdruck einhergeht.

Für das Überweigen dieses sympathico-adrenaler Systems sprechen die Untersuchungen M e y t h a l e r s an 150 Diabetikern, bei denen nach Verabfolgung Alpha-Methyl-Dopas mit der Senkung des Blutdruckes eine wesentlich günstigere KH-Stoffwechsellage in Erscheinung trat, die es möglich machte, den Insulinbedarf um ca. 50 % zu reduzieren.

Demnach wird die Wirkung des Alpha-Methyl-Dopa also über eine starke Dämpfung des sympathico-adrenalen Systems erreicht, wobei den Angriffspunkt die Dopadecarboxylase darstellt.

In letzter Zeit sind Ergebnisse bekannt geworden, die besagen, dass Alpha-Methyl-Dopa in die Speichermechanismen für Noradrenalin in den Geweben und Nerven eingreift.

Die beschriebenen Fälle zeigen recht deutlich, dass durch Blockade des sympathico-adrenalen Systems mit Alfa-Methyl-Dopa eine wahrscheinlich gegenregulatorisch bedingte Insulinresistenz durchbrochen werden konnte.

Auch an die Möglichkeit einer Insulinresistenz bei Kaliummangel muss gedacht werden.
Das Coma diabeticum kann der Ausdruck einer zu spät beachteten oder therapeutisch ungenügend beeinflussbaren Insulinresistenz oder auch, infolge der Acidose, der Ausgangspunkt dieser sein.

Ausschlaggebend für die volle Wirksamkeit des Insulins sind auch die Vitamine und Kofermente, die für eine ungestörte Glukoseutilisation in den Zellen verantwortlich sind. Schwere Parenchymschäden der Leber insbesondere die Cirrhose, sind nicht selten die Ursache der hepatogenen Insulinresistenz.

Aus den mannigfachen Ursachen, die diesem unerwünschten "Phänomen" zu-

grunde liegen, ist zu ersehen, dass die Insulinresistenz nur der Ausdruck verschiedenster Störungsmöglichkeiten ist, die sich von der Resorption des Hormons im Unterhautzellgewebe bis zu seinem Angriffspunkt im Zuckerabbau in der Muskelzelle ergeben können.

Durch radioaktiv markiertes Substanzen dürfte auch das Vorliegen zweier Antikörpertypen, die gegen das Insulin gerichtet sind, gesichert sein.

Ein besonderes Augenmerk in diesem Problem muss jedoch auf die Gegenspieler des Insulins gerichtet werden, die unter normalen Verhältnissen eine entscheidende Rolle in der Kohlenhydratstoffwechselregulation spielen.

Hinreichende Beachtung verdient die Tatsache, dass im Zusammenspiel von Insulin und Insulin-Antagonisten das quantitative Verhältnis zu Ungunsten des Insulins verschoben ist. Wenn Insulin heutzutage das einzige antidiabetische Hormon darstellt, so sind der Medizin doch eine ganze Reihe von diabetogen wirkenden Hormonen bekannt.

Beim Gegenregulationsdiabetes wäre also die Insulinproduktion für ein ausgeglichenes inkretorisches Gleichgewicht noch ausreichend, sie vermag sich aber gesteigerten gegenregulatorischen Einflüssen gegenüber nicht durchzusetzen. Ist also eine quantitative Relation zwischen Insulin und seinen Gegenspielern zu Ungunsten des Insulins verschoben, kommt es trotz ausreichender Insulinproduktion durch die B-Zellen zu einem Überwiegen der gegenregulatorischen Einflüsse, die eine Insulinresistenz zur Folge haben. Gewissermassen entsteht hier ein circulus vitiosus, indem nämlich zur Bekämpfung dieser Situation das zusätzlich exogen zugeführte Insulin einen gegenregulatorischen Reiz ausübt und zu einer BZ-Steigerung führt.
Hier wäre also mit Recht nach den Worten K a t s c h s der Diabetes mellitus in vollem Ausmass als Regulationskrankheit aufzufassen.
Eine Grundlage dafür schufen uns die 1930 durchgeführten Experimente M e y t h a l e r s, in denen eindeutig der Antagonismus zwischen Insulin und Adrenalin zum Ausdruck gebracht wurde.

Bis vor kurzer Zeit hatte es noch den Anschein, als ergäben sich bei

einer solchen gegenregulatorisch bedingten Insulinresistenz therapeutisch im gros unbefriedigende Resultate. Wesentlich näher kam man dem Problem auf Grund der H o l t z schen Untersuchungen, die die Synthese des Adrenalins und Noradrenalins und somit die Funktion des sympathico-adrenalen Systems genauestens erforschten. Es schien logisch, dass ein Eingreifen in die Brenzkatechinamine eine Insulinresistenz, die auf dieser Basis entsteht, ausschalten müsste.

Einen ermutigenden Schritt vorwärts stellte wohl die Einführung des Alpha-Methyl-Dopa für die Durchbrechung der Insulinresistenz dar. Im Rahmen des grossen Krankengutes der Klinik M e y t h a l e r s wurde dieses Präparat bei über 150 Diabetikern mit Erfolg angewandt. Wie es seine bisherigen Ergebnisse zeigten, findet dieses, das sympathico-adrenale System dämpfende Präparat besonders beim älteren Diabetiker, bei dem sich häufig eine gesteigerte Funktion dieses Systems beobachten lässt, die sich bei einer Zunahme des Insulinbedarfes des öfteren auch durch einen erhöhten Blutdruck auszeichnet, seine Anwendung.

Durch Verabreichung von Alpha-Methyl-Dopa konnte die erforderliche Insulinmenge auf 50 % des ursprünglichen Bedarfes reduziert werden, so kann man sagen, dass eine der häufigen Ursachen der verminderten Insulinwirksamkeit und die daraus resultierende Insulinresistenz in der Gegenregulation des sympathico-adrenalen Systems liegen dürfte und dass über die Hemmung dieses Systems eine volle Wirksamkeit des Insulins wiedererzielt werden kann.

Zusammenfassung

-.-.-.-.-.-.-.-.-

Nachdem an einer grossen Zahl von meist hypertonen Diabetikern aufgefallen war, dass bei genauer diätetischer Einstellung und laufender strenger Kontrolle der tägliche Insulinbedarf reduziert werden konnte, wurde bei 2 ausgesprochenen Fällen von "Insulinresistenz" alpha-Methyl-Dopa in die tägliche Insulintherapie eingeschaltet. Bei diesen Fällen konnte ein "Durchbruch" der in einem Falle sehr schweren Insulinresistenz erreicht werden, wobei interessanterweise selbst noch bei hoher Blutzuckerlage sympaticotone Symptome wie Schweissausbrüche, Herzklopfen usw. als erste Vorboten auftraten. Erst dann erfolgte relativ rasch eine Gesamtbesserung der Kohlenhydrat-Stoffwechsellage, so dass die Insulinmenge um ein Vielfaches reduziert werden konnte.

Bekanntermassen hat H o l t z im Jahre 1938 ein im Organismus weit verbreitetes Ferment entdeckt, das die blutdruckunwirksame Aminosäure Dioxyphenylalanin (Dopa) durch Abspaltung von CO_2 in das blutdrucksteigernde Hydroxytyramin (Dopamin) umwandelt. Spätere Untersuchungen haben ergeben, dass Dopamin die biologische Vorstufe des Nor-Adrenalins ist und aus diesem Adrenalin entstehen kann (H o l t z u. K r o n e b e r g, B ü l b r i n g , K i r c h n e r). H o l t z hat dann später gefunden, dass die Dopa-Decarboxylase nicht nur Dopa, sondern auch 5-Hydroxytryptophan decarboxyliert und aus diesem 5-Hydroxytryptamin entstehen lässt. Die Dopa-Decarboxylase nimmt somit eine Schlüsselfunktion für die Bildung wichtiger biogener Amine des sympathischen und Zentralnervensystems ein. Sie ist im Organismus weit verbreitet. Ausser in Niere, Leber, Pankreas, Darm und Nebennieren, kommt sie vor allem auch im Gehirn vor.

So wie ein Absinken des Blutdruckes der adaequate Reiz für eine reflektorisch über die Pressorrezeptoren des Carottisinus ausgelöste vermehrte Freisetzung nervalen Noradrenalins in den sympathischen Vasokonstriktoren ist, so ist ein Absinken des Blutzuckerspiegels der "adaequate Reiz" für die Ausschüttung hormonalen Adrenalins aus dem Nebennierenrindenmark. (F. M e y t h a l e r).

Nach diesen klinischen Erfahrungen kann man also im Sinne der H o l t z schen Untersuchungen sagen, dass durch alpha-Methyl-Dopa eine mehr oder minder starke Dämpfung der Sympathikus-Funktionen erreicht wurde und dass irgendwie im Bereich der postganglionären Neurone die Freisetzung des nervalen Überträgerstoffes der Brenzkatechinamine stark gedrosselt werden konnte. Alpha-Methyl-Dopa hemmt also das ergotrope sympathico-adrenale System, das mit einer Ausschüttung hormonalen Adrenalins aus dem Nebennierenmark und einer vermehrten Freisetzung nervalen Noradrenalins in den sympathischen Nerven reagiert und bremst die Produktion des "Sicherungshormons" so stark ab, dass Insulin in voller Stärke wieder wirksam wird. Damit wäre eine vielleicht gegenregulatorisch bedingte Insulinresistenz durch "Blockade" mit alpha-Methyl-Dopa durchbrochen.

Die Tatsache, dass durch medikamentöse"Dämpfung" der im Organismus immer sichernden Regulationsfunktion der pharmakodynamischen so wichtigen körpereigenen Amine wie Adrenalin und Noradrenalin eine Durchbrechung einer "Insulinresistenz" zu Gunsten des Insulins möglich ist, dürfte von grösstem wissenschaftlichem und klinischem Interesse für das intermediäre Kohlenhydrat-Stoffwechselgeschehen sein.

Am Schluss dieser Arbeit möchte ich mir erlauben, Herrn Prof.Dr.F.MEYTHALER für die Überlassung des Themas und seine gütige Beratung bei der Anfertigung der Arbeit meinen ergebensten Dank auszusprechen.

L i t e r a t u r a n g a b e n

1. ARNETH: Über insulinresistente Diabetiker. Klin.Wschr.4, 1169 - 1170, 1925

2. ARNDT, H.-J.: Insulin und Cholesterin. Naunyn-Schmiedebergs Arch.f. exp.Path.u.Pharm. 119 H.3/4 254-258, 1926

3. ADLERSBERG, D., PORGES, O.: Über insulinrefraktäres Coma diabeticum Klin.Wschr. 979, 1933 I

4. ALLAN, F.N., SCHERER, L.R.: Insulin resistance due to allergy. Amer.J.med.Sci. 185, 815 - 821, 1933

5. ARCHI, A.: Considerationi interno a un caso di insulino-resistenza Med. contemp. (Torino) 1, 750 - 759, 1935

6. ARDY, C. e PONTREMOLI, S.: Attivita insulinasica ematica in diabetici abnormemente sensibili all insulina Arch. "E.Maragilano" Pat. 8, 821 - 830, 1953

7. ARMSTRONG, C.N. and LLOYD, W.H.: Severe local and general reaction to insulin zinc suspension and solubile insulin. Brit.Med.J. 4884, 396 - 397, 1954

8. AVILA, A.M. y J.M.G. CHACON: Diabeticos con alergia a la insulina Med.colonial. 23, 12 - 26, 1954

9. ALVAREZ, L.M., PUPI,R.y RAFFAELE, J.F.: Insulinorresistencia Prensa med.argent. 41, 2736-2740, 1954

10. ARQUILLA, E.R. and STAVITSKY, A.B.: The produktion and indication of antibodies to insulin and their use in assaying insulin. J.Clin. Invest. 35, 458 - 466, 1956

11. ARMIN, J., GRANT, R.T. and WRIGHT, P.H.: Experimental diabetes in rats produced by parenteral administration of anti-insulin serum. J. Physiol. (Lond.) 153, 146-165, 1960.

12. ARMIN, J., GRANT, R.T. and WRIGHT, P.H.: Acute insulin deficiency provoked by single injektions of anti-insulin serum. J.Physiol (Lond.) 153, 131 - 145, 1960

13. AKCASU A. and GÖKSEL, F.: Insulino resistant diabetes. New Istanbul Contr.clin.Sci. 5, 52-60, 1962

14. BORDONI, POSSE, C., RUBIO, G.: Les cas de résistance àl insuline et le facteur nerveux Bull.et mèm.de la soc.méd. des hôp. de Paris 43, 993-999, 1927

15. BOLDYREFF, E.B., STEWART J.F.: Vagus control of pancreatic function experimental insulinresistance J.of Pharmacol. 46, 407-418, 1932

16. MC BRYDE C.M.: Insulin resistance in diabetes mellitus Arch. int.Med. 52, 932-944, 1933

17. BLACK, P.T.: The inactivation of insulin by normal and diabetic blood. Brit.J.exper.Path. 14, 318-322, 1933

18. BUCKLEY, O.B.: The effect of subcutaneous injektions of trypsin on the blood sugar and on insulin action. Brit.J.exper. Path. 14, 57-62, 1933

19. BOLLER, R., UIBERRAK, K., FALTA, W.: Über die humorale Natur der Insulinresistenz. Wien.Arch.inn.Med. 25, 25-48, 1934

2o. BERNARD, A., PAGET, M.: Sur un cas d insulino-résistance vraie J. belge, Gastroentérol. 6, 179-186, 1938

21. BROH-KAHN, R.H., MIRSKY, I.A., PERISUTTI, G. and BRAND, J.: The inactivation of insulin by tissue extracts II. 20, 10-14, 1949

22. BÖHLKE, E.: Über Insulinresistenz bei der Behandlung des Diabetes mellitus. Dtsch.Gesundheitswesen, 5, 333-338, 1950

23. BORNSTEIN, J. and TREHELLA, P.: An anti-insulin-factor in the plasma of diabeteic patients. Med.J.Astral. I, 119-123, 1951

24. BLEISCH, V.R., MAYER, J. and DICKIE, M.M.: Familial diabetes mellitus in mice, associated with insulin resistance, obesity an hyperplasia of the islands of Langerhans. Amer.J.Path. 28, 369-385, 1952

25. DE BODO, R.C., SINK off M.W., KIANG S.P., and DEN H.: Prevention of growth hormone-induced diabetes in hypophysectomized dogs by adrenacortical steroids. Proc.Soc.Exper.Biol. a.Med. 71, 425-430, 1952

26. BOOKMAN, J.H., DRACHMAN, S.R., SCHAEFER L.E. and ADLERSBERG, D.: Steroid-Diabetes in man. The development of diabetes during treatment with cortisone and corticotropin. Diabetes (N-Y) 2, 100-111, 1953

27. BRENTANO, C.: Insulinresistenz alsFolge von Insulinüberdosierung und ihre Behandlung mit Thiourazilverbindungen. Z.Klin.Med. 152, 371-390, 1954

28. BRENTANO, C.: Insulinresistenz und Schilddrüse. Acta neurovegetativa (Wien) 9, 302-306, 1954

29. BOULET, P., SERRE, H. et MIROZE J.: Hypoglycemie post diabetique Montpellier med. 46, 74-82, 1954

30. BEATTIE, J.: Insulin resistance following hypothalamic lesions and removal of the adrenal medulla. Brit.med.J. 4874, 1287-1290, 1954

31. BOULIN, R., LAPRESLE, C., GUENIOT, M. et LAPRESLE, J.: Periartrite noueuse apparue chez ub diabetique quelques mois après une période d insulino-résistance sévère. Presse méd. 1433-1434, 1955

32. BADER, E.: Insulin resistance. Jewish.Mem.Hospl. Bull. 1, 74-80, 1956

33. BERSON A.S., YALOW, F.S., BAUMANN, A., ROTHSCHILD, M. and NEWERLY,K.: Insulin -J^{131} metabolism in human subjects: demonstration of insulin binding globulin in the circulating of insulin treated sujects. J.Clin.Invest. 35, 170-190, 1956

34. BAIRD, C.W. and BORNSTEIN, J.: Plasma-insulin and insulin-resistance. Lancet 1111-1113, 1957, I

35. BERSON, S.A. and YALOW, R.S. Ethanol Fraktionation of plasma and electrophoretic of insulin-binding antibody. J.Clin.Invest. 36, 642-647, 1957

36. BERSON, S.A. and YALOW, R.S.: Studies with insulin binding antibody Diabetes (N-Y) 6, 402-407, 1957

37. BURROWS, B.A., PETERS, T., LOWELL, F.C., TRAKAS, A.N. and REILLY, P.: Physical binding of insulin by gamma globulins of insulinresistant subjects. J.Clin.Invest. 36, 393-397, 1957

38. BARTA, L. und HERNADI, A.: Beiträge zur Pathologie der initialen Phase des Diabetes mellitus. Ann.paediat. (Basel) 191, 338-344, 1958

39. DE BODO, R.C. and ALTSZULER, N.: Insulin hypersensitivity and physiological insulin antagonists. Physiologie. Rev. 38, 389-445, 1958

40. BORNSTEIN J. and HYDE, D.: Insulin antagonist in blood of juvenile diabetics with arterial disease. Diabetes (N-Y) 8 92-93, 1959

41. BERSON, S.A. and YALOW, R.S.: Quantitative aspects of the reaction between insulin and insulin-binding antibody. J.clin.Invest. 38, 1996-2016, 1959

42. BERSON, S.A. and YALOW, R.S.: Species-specificity of human anti-beef, pork insulin seru. J.Clin.Invest. 38, 2017-2025, 1959

43. BRAYSHAW, J.R., and PETERSDORF, R.G.: Insulin-resistant diabetic acidosis: sucessful treatment with adrenocorticoids. Bull.Johns Hopkins Hosp. 106, 143-153, 1960

44. BERINGER, A., BURIAN, K. and GEYER, G.: Zur beeinflussung des Stoffwechsels des gesunden und diabetischen Menschen durch die Hypophysenausschaltung und Nebennierenrindenblockade. 4e Congrés de la Fédération internationale du Diabète. (Genève 1961) Volume I, 86-88.

45. BEST, CH.H.: Comparison of Experimantal and Clincal Diabetes. 4e Congrés de la Fédération internationale du Diabète. (Genève 1961) Volume I, 11-22

46. CHARLTON, P.H.: A case of diabetes, refractary to insulin, relived by antiluetic treatment. Endocrin. 8, 235-236, 1924

47. CARNOT, TERRIS et CAROLI: Un cas de "diabète ovarien" résistant àl insuline, trés amélioré par la folliculine. Bull.Soc. méd. Hôp. Paris, 44, 738-740, 1928

48. CHILLE, A.: La opoterapia epatica in un caso di diabete insulinoresistente. Fol.med. (Napoli) 16, 229-259, 1930

49. CLAY, R.D., LAWRENCE, R.D.: An insulin-resistent diabetic.Brit.med.J. 3874, 697-698, 1935

50. CANNAVÒ, L.: Insulino-resistenza e irradiazioni Röntgen Dilla regione ipofisaria. Policlinico Ez.prat. 1099-1106, 1936

51. CLAAR, E., MALCANGI, L.: L insulino-resistenza. Contributo clinico Riforma med. 1937, 1471-1476, 1937

52. CLEEMPOEL, H. et CONARD, V.: Etude du metabolisme glucidique dans un cas d insuffisance cortico-surrenale. Acta clin. belg. 8, 451-455, 1953

53. CANDELA, J.L.R., VALLADARES, Y. y CANDELA, R.R.: Efectos insulinicos y antiinsulincos del plasma de sanos y enfermos humanos, II. Comunicacion Rev. Ibercia endocrin. 2, 329-334, 1955

54. COLLENS, W.S. and BANOWITCH, M.M.: Insulin resistance. Report of an unusual case with requirements up to 7840 units in 24 hours. Metabolism 4, 355-363, 1955

55. CHIARIONI, T. e NARDI, E.: Insulinoresistenza e scarsa sensibilità insulinica nel diabete pancreatico. Giorn. Clin. med. 36, 1091-1114, 1955

56. COLWELL, A.R. and WEIGER, R.W.: Inhibition of insulin action by serum gamma globulin. J.Labor.a. Clin.Med. 47, 844-861, 1956

57. CREUTZFELDT, W. und SCHLAGINTWEIT, ST.: Kasuistischer Beitrag zur Wirkung der Sulfonylharnstoffe bei einigen Sonderformen der Zuckerkrankheit. Dtsch.med.Wschr. 1957, 1539-1541.

58. CREUTZFELDT, W.: Beziehungen zwischen Leber und Zuckerkrankheit 4e Congrés de la Fédération internationale du Diabète (Genève 1961) Volume I, 50-62

59. CREUTZFELDT, W.: Die Rolle der Leber im Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe. 4e Congrés de la Fédération internationale du Diabète (Genève 1961) Volume I 696-699.

60. CREUTZFELDT, W.: Leber und Diabetes mellitus. Wissenschaft für die Praxis. Nürnberg, 136-173, 1960

61. CRAMPTON, J.H. and DAVIS, C.D.: Temporaty insulin resistance. Report of a case requiring 5490 Units of insulin in 24 hours. Diabetes (N-Y.) 1 201-204, 1952

62. DEPISCH, F., HASENÖHRL, R.: Experimentelle Untersuchungen über die Insulinresistenz bei Diabetes mellitus. Dschr.f.d.ges. Med. 58, 110- 116, 1927

63. DECANEAS, D., UIBERRAK, K.: Studie über die verschiedene Insulinempfindlichkeit der Diabetiker. Klin.Wschr.1940. I 347-353 und 366-369.

64. DAUGHADAY, W.H., PERRY, W.E. and MAC BRYDE, C.M.: Hyperadrenalcorticism. in a case of acromegaly with insulin-resistent diabetes. J.Endokrin.Clin. 10, 410-422, 1950

65. DECOURT, J., BERTHAUX, P. et CIVATTE, J.: Le diabete des acromegales Paris méd. 1950, 337-347

66. DAVIDSON, J.K., and EDDLEMAN, E.E.: Review of the literature and report of a case with carcinoma of the pancreas. Arch.Int.Med. 86, 727-742, 1950.

67. DITURIE, B.: Insulinresistant diabetes after total pancreatectomy. New England, J.Med. 251, 13-16, 1954

68. DOWNIE, E., Diabetes mellitus and clinical research: A study of insulin resistance. Ann.Int.Med. 46, 126-137, 1957

69. DOHRMANN, R.: Das Verhalten der B-Glucoronidase-Aktivität im Serum beim Diabetes mellitus. 4e Congrès de la Fédération internationale du Diabète (Geneve 1961) Volume I 98-101

70. DITSCHUNEIT, H., LOTZ, W., FRITZSCHE, W. und PFEIFFER, E.F.: Über den Wirkungsmechanismus blutzuckersenkender Biguanide. 4e Congrès de la Fédération internationale du Diabète (Genève 1961) Volume I, 740-742

71. O'DONOVAN, D.K. and MACCORMAC, M.: Skin Hypersensitivity to insulin 4e Congrès de la Fédération internationale du Diabète (Genève 1961) Volume I, 591-592.

72. DAWEKE, H. und BACH, I.: Neue Erkenntnisse in der Behandlung chronischer Insulinresistenz und experimentelle Untersuchungen zu ihrer Genese. Klin.Wschr. 41, H 6 257-264, 1964

73. DAWEKE, H., JAHNKE, K. und ZIMMERMANN, H.: Untersuchungen des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels beim Werner-Syndrom. Dtsch.Arch.f.klin.Med. 208, 553-572, 1963

74. DAWEKE, H.: Bestimmung der Insulinaktivität im menschlichen Serum nach Glukosebelastung als Prüfung der Funktionsfähigkeit. des Pankreas. Acta Endocrinol. 42, 437-452, 1963

75. ESCUDERO, P./ Insulinrefraktärer Diabetes. Trabajos y publ. de la clin. del prof. P.Escudero 1925, 163-172

76. ENGEL, R.: Insulinrefraktärer Diabetes bei schwerem Leberschaden. Klin.Wschr. 1934, I, 1682-1684

77. EZRIN, C. and MOLONEY, P.J.: Resistance to insulin due to neutralizing antibodies. J.Clin.Endocrin. 19, 1055-1068, 1959

78. Elefante, E.: Test di Himsworth e sulfamidici antidiabetici neLL'insulino-resistenza Riforma med. 1958, 11-14.

79. ENGELHARD, H.: Resistenz bei peroraler Diabetestherapie ? Die Medizinische 1956, 1639-1641

80. FALTA, W.: Über einen insulinrefraktären Fall von Diabetes mellitus. Klin.Wschr. 3, 1315-1317, 1924

81. FRANK, E.: Über insulinresistenten Diabetes. Klin.Wschr. 5, 688-691, 1926

82. FALTA, W., BOLLER, R.: Insulärer und insulinresistenter Diabetes. Klin.Wschr. 1931, I, 438-443

83. FENZ, E.: Über Häufigkeit und Besonderheiten des insulinempfindlichen und insulinresistenten Diabetes. Klin.Wschr. 1936, I, 681-683

84. FENZ, E.: Über die Wirkung der Entzuckerung auf die Hypercholesterinämie von insulinempfindlichen und insulinresistenten Diabetikern. Klin.Wschr. 1936, I, 46-48

85. FALTA, W.: Insulinbedarf und Diabetes Typ. Dtsch.Arch.klin.Med. 184, 175-178, 1939

86. FONTAINE, R., STOLL, G. et FRANK, P.: Action de l'acétate de désoxycorticosterone sur certains diabètes insulinoresistants. Ann. d Endocrin. 13, 24-34, 1952

87. DE FILIPPIS, V. and IANNACCONE, A.: Insulin-neutralizing activity of gamma-globulins derived from the serum of an insulin resistant patient. Lancet 1952 I, 1192-1193.

88. FIELD, J.B., STETTEN D., and WOODSON, M.L.: Studies on humoral insulin antagonists in diabetic acidosis. Diabetes (N-Y.) 5, 391-396, 1956

89. FIELD, J.B., STETTEN, D.: Humoral insulin antagonism. associated with diabetic acidosis. Amer.J.Med. 21, 339-343, 1956

90. FIELD, J.B., TIETZE, F., STETTEN, D. and WOODSON, M.L.: Further characterization of an insulinantagonist in the serum of patients in diabetic acidosis. J.Clin.Invest.36, 1588-1593, 1957

91.FRIEDLANDER, E.O.: Use of tolbutamide in insulin-resistant diabetes. Report of a case. New.England J.Med. 257, 11-14, 1957

92. FIELD, J.B.: Observations concerning a humoral insulin antagonist during diabetic ketosis. Diabetes (N-Y) 7, 433-438, 1958

93. FIELD, J.B. and RIGBY, B.: CIRCULATION insulin antagonists in diabetes mellitus: Untreated diabetics,diabetics during infections and acromegalics with diabetes. J.Endocrin. (Lond.) 19, 174-181, 1959

94. FIELD, J.B. and WOODSON, M.L.: Studies on the circulating insulin inhibitors found in some diabetic patients exhibiting chronic insulin resistance. J.Clin.Invest. 38, 551-556, 1959

95. FRIEDLANDER, E.O. and BRYANT, M.D.: Idiopathic insulin-resistant diabetes mellitus. Report of a case associated with insulin allergy. Amer.J.Med. 26, 139-145, 1959

96. FIELD, J.B.: Effect of humoral and tissue factors on insulin action. Diabetes (N-Y) 9, 245-249, 1960

97. FIORIO, C.: Entitá e natura della cosidetta insulino-resistenza nel diabete con infezioni. Arch.E.Margliano Pat.Clin. 16, 209-223, 1960

98. FRASER, R.: Endocrine disorders and insulin action. Brit .med.Bull. 16, 242-246, 1960.

99. FIELD, R.A., HALL, W.A., BAKER, W.H. and SOSA, D.: The effect of hypophyseal stalk section on insulin resistance. Diabetes (N-Y) 110-113, 1961

100. FIELD, J.B., JOHNSON P. and HERRING, B.: Insulin-resistant diabetes associated with increased endogenous plasma insulin followed by complete remission. J.Clin.Invest. 40, 1672-1683, 1961

101. FLASCHENTRÄGER, B. und LEHNARTZ, E.: Physiologische Chemie. II. Der Stoffwechsel. (Teil II, Band 1) 1957

102. GLASSBERG, B.Y., SOMOGYI, M., TAUSSIG, A.E.: Diabetes mellitus. Report of a case refractory to insulin. Arch.of internal med. 40, 676-685, 1927

103. GIGANTE, D.: Sul limite di resistenza del colombo all'insulina. Atti Accad.naz. Lincei VI.s.19, 892-896, 1934

104. GLEN, A., EATON, J.C.: Insulin antagonism. Quart.J.Med. N.s. 7, 271-291, 1938

105. GELLER, W.: La Due J.S. and GLASS, G.B.J.: Insulin-resistant diabetes precipitated by cortisone and reserved by nitrogen mustard. Arch.Int.Med. 87, 124-127, 1951

106. GAMBASSI, G. e GIORGIO, I.: Il potere insulino inhibitore ematico nell ipoglicemia provocata. Minerva med. (Torino) 1953 II 209-211

107. GASTALDI, F. FEDELI, S. e GHISONI, T.: Richerche metaboliche nella resistenza al coma insulinico. Policlinoco. Sez.med.61, 120-142, 1954

108. GAMBASSI, G., MAGGI, V. and MATARAZZO, C.: Sur le probleme de l'inactivation hepatique de l'insuline in vivo. Acta med. scand. (Stockh.) 153, 201,-209, 1956

109. GERSHBERG, H. HEINEMANN, H.O. and STUMPF, H.H.: Renal funktion studies and autopsy report in a patient with gigantism and acromegaly. J.Clin.Endocrin.a.Metabolism. 17, 377-385,1957

110. GORDIS, E.: Detection of insulin-binding antibodies and separation of free and antibody - bound insulin by rapid chemical procedure. Proc.Soc.exp.Biol. (N-y) 103, 542-544,1960

111. GRODSKY, G.M. and FORSHAM, P.H.: An immunochemical assay of total extractable insulin in man. J.Clin.Invest. 39, 1070-1079 1960

112. GUNDERSEN, K. and WILLIAMS, R.H.: Insulin antagonism in serum of untreated diabetics and in previosly diabetics with ketoacidosis. Proc.Soc. exp.Biol. (N-Y) 105, 390-393,1960

113. Al'GAUHARI, A.E.I.: Die Widerstandsfähigkeit der Tauben gegen Insulin im Zusammenhang mit den Zellen der Langerhannschen Inseln. Z.vergl.Physiol. 44, 41-59, 1960

114. GRAFE, E.: Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten und ihre Behandlung 1958

115. GOTH, A.: Prediabetes and anterior pituitary function. 4e Congrés de la Fédération internationale du Diabète (Genève 1961) Volume I, 77-78

116. MC GARRY, E.E. and BECK, J.C.: The hyperglycaemic and hypoglycaemic effect of human grath hormone. 4e Congrés de la Fédération internationale du Diabéte (Genève 1961) Volume I, 84-85

117. GÜNTHER, K.H. und KAEDING, A.: Vergleichende Untersuchungen zur Diabeteshäufigkeit bei Nachkommen diabetischer Eltern. 4e Congrés de la Fédération internationale du Diabéte (Genève 1961) Volume I 275-276

118. GRAFE, E.: Die Therapie des Diabetes der Erwachsenen. Regensburger Jahrbuch für ärztliche Fortbildung II.Band 147-153 1951

119. GRABAR, P.: Grundbegriffe der Immunologie. Buch: Immonopathologie in Klinik und Forschung 1-63, 1961

120. GAMBASSI, G. e GIORGIO, I.: Il potere insulino-inhibitore ematico in dani con diabete chirurgico. Boll.Socl ital.Biol.sper. 28, 645-647, 1952

121: GAMBASSI, G. e GIORGIO, I.: Indagine quantitativa sul potere di insulino inhibizione del dangue umano. Nota I. In normali e diabetici. Arch.Pat. e Clin.med. 30, 257-268, 1952

122. GAMBASSI, G. e GIORGIO, I.: Indagine quantitativa sul potere di insulino inhibizione del sague umano. Nota II. Epatopazienti. Arch.Path. e Clin.med. 30, 269-273, 1952

123. GRODSKY, G.M., PENG, C.T. and FORSHAM, P.H.: Effect of modification of insulin in specific binding in insulin resistant sera. Arch.Biochem. 81, 264, - 272, 1959

124. HÄUSLER, H. und HOGLER, F.: Untersuchungen bei einem Fall von insulinrefraktärem Diabetes. Klin.Wschr. 6, 541-543, 1927

125. HENDRY, A.W.: Thyroid administration in a diabetic with mild hypothyreidism Lancet 1932 II, 897-898

126. HOGLER, F. und ZELL, F.: Beiträge zur zentralen Blutzuckerregulation. V. Über die Wirkung des Insulins auf die Pyramidonhyperglykämie. Z.exper.Med. 86, 158-162, 1935

127. HERBST, R.: Über insulinresistenten Diabetes. Z.klin.Med.133,186-207,1937

128. HERBST, R.: Insulinresistenter Diabetes. Ther.Gegenw. 79, 535-538, 1938

129. HIMSWORTH, H.P. and KERR, R.B.: Insulinsensitive and insulin-insensitive types of diabetes mellitus. Clin. Sci 4, 119-152, 1939

130. HAUNZ, E.A.: Present status of insulin resistance. Report of a case with autopsy. Arch.int.Med. 83, 515-527, 1949

131. HUBBLE, D.: Insulin resistance. Brit.med.J. 4895, 1022-1024, 1954

132. HEINSEN, H.A. und SCHEFFLER, H.: Allergie gegen kristallines Insulin Ärztl. Wschr. 1955, 878-881.

133. HALLER, H.: Der Einfluss der Kohlenhydratzufuhr auf die Insulinempfindlichkeit bei Diabetes mellitus. Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 62, 514-518, 1956

134. HAMPTON, A.G., HUNT, W.B. and MULHOLLAND, H.B.: Insulin resistance. J.Amer.Med. Assoc. 161, 788-793, 1956

135. HARDWICK, Ch., BUTTERFIELD, W.H.W., FRY, I.K. and BRIGGS, J.H.: Direct measurement of the effect of insulin on the uptake of glucose by peripheral muscles in normal subjects, diabetics and acromegalics. Proc.roy.Soc.Med. (Lond.) 52, 807-809, 1959

136. HOFF, F.: Klinische Physiologie und Pathologie 1957

137. HOLTZ, P.: Über Entstehung von Histamin und Tyramin im Organismus Klin.Wschr. 16, 1937, 1561

138. HOLTZ, P. und KRONEBERG, G.: Untersuchungen über die Adrenalinbildung durch Nebennierengewebe. Arch.exp.Path.u.Pharm.206, 150, 1949

139. HOLTZ, P.: Moderne Antihypertensiva und die Grundsätze ihrer Anwendung. Regensburger Jahrb.f.ärztl. Fortbild. 10, 362, 1962

140. HOLTZ, P.: Physiologie und Pharmakologie der synaptischen Erregungsübertragung. Regensburger Jahrb.f.ärztl. Fortbildg. II, 212-223, 1951

141. HANTSCHMANN, L.: Die krankhafte Blutdrucksteigerung. 1952

142. INDERBITZIN, T. und MEYER, H.: Beitrag zur Frage der Insulinallergie Arch.Allergy a. Appl.Immunol.Suppl. 5, 62-68, 1954

143. INDERBITZIN, T. und MEYER, H.: Über Insulinresistenz. Schweiz.med.Wschr. 1955, 501-502

144. JORNS: Eyperimentelle Beiträge zur Frage der Insulinresistenz im akuten Infekt. Mitt.a.d. Grenzgeb. d.Med.u.Chir. 40,H.3. 375-385, 1927

145. JORDANS, G.H.W.: Insulinresistenter Diabetes. Nederl. Tijdschr.Geneesk. 1942, 2585-2590

146. JARLØV, Niels V.: Insulinallergy and insulin resistance. Rep.Steno. Mem.Hosp. 4, 79-85, 1950

147. JEAN, R. et GUEST, G.M.: Mecanisme du déclanchement de l acidocétose chez les diabetiques. Arch.franc. Pédiatr. 11,225-231 1954

148. JUSTIN-BSANCON, L,LAMOTTE-BARRILLON, S., LAMOTTE, M., MAGDELAINE, M. et PAOLAGGI, J.: Insulino-résistance. Presse méd. 68, 2171-2174, 1960

149. JUSTIN-BESANCON, L.PEQUIGNOT, H., DEUIL, R., ETIENNE, J.P., MAGDELAINE, M. et JULIEN, J.M.: Un nouveau cas d'insulino-résistance traité avec succès par l'ACTH. Presse méd. 68, 2381-2385, 1960

150. KELLER, F.: Über einen Fall von insulinrefraktärem Diabetes mellitus. Wien.klin.Wschr. 39, 1296-1297, 1926

151. KREINER, W.: Ein Fall von insulinresistentem Morbus Basedow. Dtsch.Z.Chir. 216, 285-288, 1929

152. KARELITZ, S., COHEN, P., LEADER, S.D.: Insulin inactivation by human blood cells an plasma in vitro. Effect of normal and of diabetic blood on insulin action. Arch.int.Med. 45, 546,-558, 1930

185. LAFITTE, A., MIALARET, J., PERIER, R., DEMOS, J. NEZELOF, Chr. et GIRAULT, M.: Phéochromocytome avec diabète insulino-résistant et hypertension paroxystique. Guérison chirurgicale. Bull.Mem. Soc.méd. Hôp. Paris. Sér. 4, 75, 398-408, 1959

186. LEONARDS, J.R. and MARTIN, F.I.R.: A variant of insulin resistance. New England J.Med. 261, 68-70, 1959

187. LABBÉ, et BOULIN, R.: Coma diabetique insulino-résistant. Bull.Soc. méd. Hôp. Paris III. s. 50, 75-83, 1934

188. LINKE, A.: Über die Verstärkung der Wirkung von Insulin durch Tolbutamid. Dtsch.med.Wschr. 85, 2069-2073, 1960

189. LOWY, C., BLANSHARD, G. and PHEAR, D.: Antagonism. of insulin by albumin Lancet, 1961, I, 802-804.

190. LASCH, F. und SCHNEIDER , G.: Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Insulinase und der Insulinaseinhibitoren für die Insulin-Wirkung, besonders bei portaler Verabreichung. Wien.Z.inn.Med. 40, 222-238, 1959

191. LAPRESLE, C.: Die Insulin-Antikörper. Buch: Immunopathologie in Klinik und Forschung. 1961, 606-611

192. LAMOTTE, M.: Les insulin-résistances. Presse méd. 70, 1209, 1962

193. MEYTHALER, F.: Die Sicherungsfunktion des Adrenalins. Arch.f. exper. Path. und Pharm. 178, 1935

194. MEYTHALER, F. und CARIO, R.: Ein Beitrag zur Frage des Antagonismus von Adrenalin und Insulin bei der BZ-Regulation. (Versuche an nebennierenlosen Hunden.) Arch.f.exp.Path.u.Pharm. 154 H. 4/6, 1930

195. MEYTHALER, F. und WOSSIDLO, K.: Untersuchungen über den Adrenalingehalt desBlutes bei BZ-Schwankungen. Arch.f.exp.Path.u.Pharm. 187, H.3, 1935

196. MEYTHALER, F. und KLEINEIDAM, E.: Der BZ-Abfall beim Menschen nach i.v. Insulindarreichung. Arch.f.exp.Path.u.Pharm. 178, H.3, 1935

197. MEYTHALER, F. u. SCHROFF, G.: Die Wirkungsintensität des Insulins beim gesunden und kranken Menschen. Klin.Wschr. 25, 1935

198. MEYTHALER, F.: Internistische Beobachtungen an total pankreatektomierten Menschen, zugleich mit einem tierexperimentellen Beitrag über die direkte endogene Wirkung des Insulins auf die Leber. Regensb.Jahrb.f.ärztl.Fortb. Band 10, 1961

199. MEYTHALER, F.: Klinische Erfahrungen mit Alpha-Methyl-Dopa bei Diabetes mellitus. Vortrag in Freiburg am 22.3.1963

200. MARIAC, P., AUBERTINE.: Insulino-résistances et diabètes par neutralisation. Presse méd. 34, 1633-1635, 1926

201. MOORE, R.A.: A case of diabetes, refraktory to insulin, with hyperplasie and adenomatous adrenals. Endocrin. 12, 800-803, 1928

202. MYERS, W.K.: The effect of bilateral ovariectomy in cats upon sensitivity to insulin. Amer.J.Physiol.89, 610-617, 1929

203. MONASTERIO, G.: Sulla insulino-resistenza. Riforma med. 1933, 1685-1688

204. MONASTERIO, G.: Ricerche sperimentali sulla insulino resistenza. Arch.Pat. e Clin.med. 13, 482-525, 1934

205. MERLE, E.: Diabète grave insulino-résistant. Réduction brusque et massive de l'insulino-resistance par irradiation de la régio hypophysaire. Bull.Soc.méd.Hôp. Paris. III.s. 51 35-39, 1935

206. MARBLE, A.: Insulin resistance. Report of a case of marked insensitiveness of long duration without demonstrable cause.Arch.int. Med. 62, 432-446, 1938

207. MALTEN, H.: Bekämpfung der Insulin-Allergie. Münch.med.Wschr. 1938, I 166-167

208. MIRSKY, I.A., BROH-KAHN, R.H., PERISUTTI, G. and BRAND, J.: The inactivation of insulin by tissue extracts. I.The distribution and properties of insulin inactivating extracts. (insulinase.) Arch. of Biochem. 20, 1-9, 1949.

209. MARSH, J.B. and HAUGAARD, N.: The effect of serum from insulin resistant cases on the combination of insulin with the rat diaphragm. J.Clin.Invest. 31, 107-110, 1952

210. MUSSO, E. et GOLAY, M.: A propos de reactions urticariennes a l'insuline. Dermatologica (Basel) 108, 274-278, 1954

211. MOLONEY, P.J. and COVAL, M.: Antigenicity of insulin: diabetes induced by specific antibodies. Biochemic. J. 59, 179-185, 1955

212. MENDES DE LEON CH., MENDES DE LEON D.E. und VAN GEUNS, E.: Über sog. insulinresistenten Diabetes. Belg. Tijdschr. Geneesk, 11, 513-527, 1955

213. MAHNERT, E.: Insulinresistenz und deren Behandlungsmöglichkeiten. Theoretische Uberlegungen mit einem Beitrag zur Therapie des insulinresistenten Diabetes mellitus.Wien.klin.Wschr. 1957, 768-774.

214. MIRSKY, I.A.: Insulinase, insulinase-inhibitors and diabetes mellitus. Recent. Progr. in Hormone Res. 13, 429-471, 1957

215. MIRSKY I.A. and PERISUTTI, G.: Insulinase-inhibitory activity of protein hydrolysates. Proc.Soc.exp.Biol.a. Med. 94, 589-592,1957

216. MARIGO, S., ALTIERI, S. e PANELLI, G. Indagine comparativa della inhibizione esercitata sulla insulina dai leucociti, dagli eritrociti, dalle piastrine e dal plasma di soggetti normali e diabetici. Arch.di Sci. biol. 41, 39-45,1957

217. MAGYAR, I. und MARTON, I.: Uber die Insulinresistenz. Z.ärztl.Fortbild. 52, 883-888, 1958

218. MAGYAR, I. Uber einen die Insulinwirkung vermindernden Faktor im Blut von Diabetikern. Acta med.scand. (Stockh.) 160,363-372,1958

219. MOINAT, P. and MARSTON, E.: A quantitative estimation of antibodies to exogenous insulin in diabetic subjects. Diabetes(N-Y) 7, 462-467, 1958

220. MITCHELL, M.L.: Abnormal insulin-binding fraction demonstrated by the electrophoresis on ion-exchange paper of sera from diabetic patients. J.Clin.Endocrin. 20, 1319-1332, 1960

221. MORSE, J.H.: Heterogenety of insulin-antibody complexes in rabbits and guinea pigs. Proc.Soc. exp. Biol. (N-Y) 103, 494-496 1960

222. MICHEL, H.: Insulin als Antigen. I. Eine klinisch experimentelle Studie. Acta. allerg. (Kbh.) 16, 1-8, 1961

223. MICHEL, H.: Insulin als Antigen. II. Eine klinisch experimentelle Studie. II. Klinischer Teil. Acta. allerg. (Kbh.) 16, 9-25, 1961

224. MICHEL, H.: Insulin als Antigen. III. Experimenteller Teil. Acta allerg. (Kbh.) 16, 26-49, 1961

225. MICHEL, H.: Insulin als Antigen. IV. Vergelcih der klinischen und tierexperimentellen Untersuchungsergebnisse. Acta. allerg. (Kbh.) 16, 50-57, 1961

226. MORSE, J.H. Correlation of insulin requirements with the concentration of insulin-binding antibody in two cases of insulin resistance. J.Clin.Endocrin. 21, 533-540, 1961

227. MÜTING, D.: Die Rolle der Leber im Eiweisstoffwechsel und der Entgiftungsfähigkeit bei Praediabetes und Diabetes mellitus. 4e Congrés de la Fédération internationale du Diabéte (Genève 1961) Volume I 73

228. MEHNERT, H.: Blutzuckersenkende Biguanidderivate in der Behandlung des Diabetes mellitus. 4e Congrés de la Fédération internationale du Diabéte (Genève 1961) Volume I, 700-709

229. MAGYAR, I.: Explorations et expériences thérapeutiques sur une diabetique insulino-résistante. 4e Congrés de la Fédération internationale du Diabéte Genève 1961) Volume I, 653-655.

230. MOHNIKE, G.: Blutzuckerregulation und Gesamtstoffwechsel. Wissenschaft für die Praxis 1960, 115-135

231. MOHNIKE, G.: Die moderne Behandlung des Diabetes mellitus. Unter besonderer Berücksichtigung der Anwendung blutzucker - senkender Harnstoffderivate. Wissenschaft für die Praxis 1956, 101-124.

232. MELLINGHOFF, C.H.: Moderne Therapie des Diabetes mellitus. Wissenschaft f.d. Praxis 1956, 203-224.

233. MADISON, L.L.: Insulin und Leberstoffwechsel. Ärztl.Praxis 1963,H.12,704

234. NICHOLS, J. and GARDNER, L.I.: Production of insulin sensitivity with the adrenocorticolytic drug DDD. J.Labor.a.Clin. Med. 37, 229-238, 1951

235. NUSIMOVICH, B.: Insulinoresistencia. Comentarios sobfe una nueva observacion. Presna med.argent. 1952, 1193-1197.

236. ABD EL NABY S and SAAD A.F.: The effect of D 860 on insulin resistance. 4e Congres de la Fédération internationale du Diabéte. (Genève 1961) Volume I, 731-734.

237. NICOLAI, H.: Die erfolgreiche Behandlung eines Coma diabeticum mit 2800 E Insulin in 8 Stunden. Münch.med.Wschr. 1941, III, 985-986

238. OBERDISSE, K.: Insulinresistenz und Diabetes mellitus. Dtsch.Arch. klin.Med. 193, 274-287, 1948

239. OAKLEY, W., FIELD, J.B., SOWTON, G.E., RIGBY, B. and CUNLIFFE, A.C.: Action of prednisone in insulin-resistant diabetes. Brit.med.J. 1959, I, 1601-1606

240. OBERDISSE, K., BLANK, H. und HÜTER, K.: Die Erfassung praediabetischer Stoffwechsellagen. 4e Congrès de la Fédération internationale du Diabète (Genève 1961) Volume I, 206-209.

241. OTTO, H.: Ergebnisse der langdauernden Therapie mit Sulfonylharnstoffen. 4e Congrès de la Fédération internationale du Diabète (genève) 1961, Volume I, 688-690

242. PRIESEL, R. und WAGNER, R.: Über die Unstimmigkeit der Wirkung verschiedener Insuline in Klinik- und Tierexperiment. Ein Beitrag zur Standardisierungsfrage des Insulins und zur Analyse scheinbar insulinresistenter Fälle. Klin.Wschr. 4, 1157-1159, 1925

243. PONTICACCIA, L., JONATA, R.: L-insulonresistenza. Fisiol.e.Med. 3, 334 - 336, 1932

244. POCZKA, N. und STEIGERWALDT: Die Abhängigkeit der Insulinwirkung von Wasser- und Kochsalzstoffwechsel beim schweren Diabetiker Z.exp.Med. 96, 20-47, 1935

245. PIERI, J., SARRADON, P.: Diabetè grave insulino-résistant.Réduction notable de l'insulino-résistance par la radiotherapie hypophysaire. Bull.Soc.méd. Hôp. Paris III. s. 51, 1579-1583, 1935

246. PRESLAND, J.R. and TODD, C.M.: An investigation of prolonged insulin resistance in a case of diabetes mellitus. Quart.J.Med. N.S. 25, 275-284, 1956

257. PFEIFFER, E.F.: Grundlagen und Perspektiven der oralen Diabetestherapie mit Sulfonyharnstoffen. 4e Congrès de la Fédération internationale du Diabète. Volume I (Genève 1961) 671-684.

248. ROSENBERG, M., MEYER, W.B.: Klinischer Beitrag zur Pathogenese des extrainsulären Diabetes. Dtsch.med.Wschr. 51, 935-937, 1925

249. ROSENTHAL, F. und BEHRENDT, R.: Zur Frage des fermentativen Mechanismus der Insulinresistenz. Zschr.f.d.ges.exp.Med. 53, H. 3/4, 562,-577, 1926

250. ROOT, H.F., STORY, R.D. and CORTESIE, J.B.: Diabetic coma versus diabetic nephropathy . Hazards of factitious insulin resistance, oliguria and hyperkalemia. New England J.Med. 245, 765-770, 1951

251. RAUSCH-STROOMANN, J.G. und SAUER, H.: Zur Frage der Insulinresistenz durch Antikörperbildung. Klin.Wschr. 1953, 551-555

252. ROSE, W.R., KAPLAN, R. and PICARD, H.N.: Extreme insulin resistance in diabetic coma. Report of a fatal case of juvenile diabetes treated with 7.555 units of insulin in 45 hours. Diabetes (N-Y) 2, 462-464, 1953

253. ROWNTREE, L.G. and POPPITI, R.J.: Diabetes insipidus, diabetes mellitus and insulin resistance with histiocytosis. J.Amer.Med. Assoc. 156, 310-312, 1954

254. RUNYAN, J.W. and KANTOR, N.: Metabolic observations in insulin resistant diabetics given intravenous froctose. J.Labora.Clin.Med. 43, 615,-619, 1954

255. ROSE, N.R. und WITEBSKY, E.: Immunologische Untersuchungen bei Schilddrüsenekrkrankungen. Buch: Immunopathologie in Klinik und Forschung. 1961, 295-321.

256. RUZDIC, I., JURICIC, D. und SKRABALO, Z.: Veränderungen der Konzentration einzelner Serum-Glukoproteid-Komponenten bei verschiedenen klinischen Bildern des Diabetes. 4e Congrés de la Fédération internationale du Diabéte. (Genève 1961) 106-108.

257. RAMSEIER, E.B., FROESCH, E.R., BALLY, P. und LABHART, A.: Serum-Insulinbestimmung am Fettgewebe in vitro: Beeinflussung durch andere Hormone, "freie" und "gebundene" Insulinaktivität 4e Congrés de la Fédération internationale du Diabéte. (Genève 1961) Volume I, 643-646.

258. RAHMAN, J.M.A., MUCCI, A., MORCOS, R., PETZOLDT, R., MACHT, G., DITSCHUNEIT, H. und PFEIFFER, E.G.: Der Einfluss der Leber auf die Transportform von endogenem Insulin und die Wirkung von endogenem Insulin auf den Leberstoffwechsel. Aus der ersten Medizinischen Iniversitätsklinik Frankfurt am Main.

259. RADVAN, J.: Insulinresistenz bei Zuckerkrankheit. Rev.stiint.med. 25, 97-107, 1936

260. RATHERY, F., SIGWALD, R.: Coma diabetique insulino-résistant. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris III. s. 46, 1388-1393, 1930

261. RATHERY, F., THOYER, M.R., VILLIERE, H. Insulino-résistance dans le diabète. Bull.Soc.Méd. Hôp. Paris, 45, 1086-1095, 1929

262. ROSENTHAL, F.: Der Mechanismus der Insulinresistenz Med.Klin.II. 1776, - 1780, 1928

263. RATHERY, F., FROMENT, P., BACHMAN: Etude d'un coma diabétique mortel insulinorésistant Bull.Soc.med. Hôp. Paris. s. 53, 865-875, 1937

264. RATHERY, F. und FROMENT, P.: Insulino-résistance prolongée et radiothérapie hypophysaire. Bull.Soc.Med. Hôp. Paris. III, s. 53 861-865, 1937

265. STOWERS, J.M.: Hyperfunktion of the adrenal cortex and insulin resistance in diabetic ketosis.Clin.Sci. 10 487-496, 1951

266. SPOONT S. and DYER, W.W.: Insulin resistance associated with local and general allergy to insulin. J.Amer.Med.Assoc. 145, 558-559, 1951

267. SHIPP, J.C., RUSSELL, R.O., STEINKE, J., MITCHELL, M.L., HADLEY, W.B. Insulin resistance with high levels of circulating insulin-like activity demonstrable in vitro and in vivo. Diabetes (N-Y.) 10, 1-6, 1961

268. STEIGERWALDT, F.: Über die Insulinresistenz und über Versuche ihrer therapeutischen Beeinflussung. Med.Wschr. 7, 221-225, 1953

269. STEIGERWALDT, F. und SPIELMANN, W.: Nachweis von Insulinantikörpern bei Diabetikern mit Insulinrsistenz im Hämagglutinationstest und Coombstest. Klin.Wschr. 80-84, 1956

270. STRAUSS, H.: Über insulinresistente Diabetiker. Klin.Wschr. 4, 491-493 1925

271. SCHMIDT, K.D. und STAHLER, O.: Zur Anfangsbehandlung des Coma diabeticum mit hohen Insulindosen. Medizinische 289-291, 1959

272. SKOM, J.H., TALMAGE, D.W.: The role of nonprecipitating insulin antibodies in diabetes. J.clin.Invest. 37, 787-793, 1958

273. SKOM, J.H. and TALMAGE, D.W.: Nonprecipitating antibodies J.clin.Invest. 37, 783-786, 1958

274. STEIGERWALDT, F. und WIEDENBAUER, A.: Über die Insulinempfindlichkeit des Diabetes mellitus. Med. Wschr. 11, 718-721, 1951

275. SMELO, L.S.: Insulinresistance Proc. Amer.Diab.Assoc. 8, 75-111, 1949

276. SCHMIDT, A.A.: Über die Inaktivierung des Insulins. Klin.Wschr. I, 1021-1024, 1930

277. SALEN, E.B., NYREN, T.: Besteht gegenwärtig die Möglichkeit, gewisse Glykosurieformen mit Sicherheit von den echten diabetischen zu trennen ? II. zu den Begriffen: "Insulinrefraktärer Diabetes", "insulinrefraktäre Zwischengruppe mit paradoxer Glykosurie", "neurorenaler Diabetes." Acta med.Scand. (Stockh.70, 330-379, 1929

278. SERIO, F.: Zur Kenntnis des insulinresistenten Diabetes. Klin.Wschr. 1931, II, 1998-1999

279. SERIO, F.: Sul diabete insulinoresistente. Riforma med.1932, 819-824.

280. SANNICANDRO, G.: Diabetide cutanea eczematiforme insulinresistante. Azione favorevole della vitamin B. Studi sassar. 16, 97-106, 1938

281. SINDONI, A.M.: An unusual diabetic coma in a child with recovery, with special referance to insulin resistance and hypopotassemi Amer.J.Dig.Dis. 17, 406-408, 1950

282. SHERMAN, W.B.: A case of coexisting insulin allergy and insulin resistance. J. Allergy, 21, 49-54, 1950

283. SEHON, A.H., KAYE, M., MC GARRY, E. and ROSE, B.: Localization of an insulin-neutralizing factor by zone electrophoresis in a serum of an insulin-resistant patient. J.Labor.a Clin.Med. 45, 765-770, 1955

284. SCHEIFFARTH, F., FRENGER, W. und MÖCKEL, G.: Serologische Studien über das Wesen der Insulin-Antikörper. Dtsch.med.Wschr. 84, 177-180, 1959

285. STEIGERWALDT, H., SPIELMANN, W., FRIES, H. und GREBE, S.F.: Neuere Untersuchungen über die Antigenwirkung des Insulins. Klin.Wschr. 38, 973,- 980, 1960.

286. SAKAL, V. und HRNCIAR, J.: Die Möglichkeit von Irrtümern in der Diagnostik von Phäochromozytomen. Z.Urol. 53, 377-382,1960.

287. SCHWARTZ, R., SCHAFER, I.A. and RENOLD , A.E.: Generalized lipoatrophy hepatic, cirrhosis, disturbed carbohydrate metabolism. and acceleratied growth(Tipoatrophic diabetes.) Longitudinal observations and metabolic studies. Amer.J.Med. 28, 973-985, 1960.

288. STEINKE, J., TAYLOR, K.W. and RENOLD , A.E.: Insulin and insulinantagonists in the serum of untreated juvenile diabetes. Studies with isolated rat diaphragm and rat adipose tissue. Lancet 1961, I, 30-31.

289. SCHUMACHER, Joseph: Index zum Diabetes mellitus. 1961

290. SCHLIACK, V.: Praediabetische Stadien und frühe Erkennung des Diabetes. Die Ergebnisse der Diabetes-Reiehenuntersuchung und methodisch-diagnostische Probleme. 4e Congrés de la Fédération internationale du Diabéte Volume I (Genève 1961 197-203.

291. SCHÖFFLING,K., DITSCHUNEIT, H. und PFEIFFER, E.F.: Die zeitliche Begrenzung der Anwendbarkeit von Sulfonylharnstoffen bei der Behandlung des Altersdiabetes. 4e Congrés de la Fédération internationale du Diabéte (Genève 1961) Volume I, 748-751.

292. TSCHERNING, R.: Zur Klinik der Pankreasnekrose. Arch.f.Verdgkh. 35, 103-107, 1925

293. TAUSSIG, A.E.: A case of diabetes mellitus refractory to insulin. Transact. of the Assoc. of Americ.Physic. 42, 166-178, 19:

294. THANNHAUSER, S.J. und FULD, H.: Insulinmangelkoma und insulinrefraktäres Koma im Verlaufe eines Diabetes mellitus.Klin.Wschr. 1933, I, 252-258

295. TREMOLIERS, J., DERACHE, R. et GRIFFATON, G.: Effects de la cortisone sur le metabolism glucidique. Ann.d.Endocrin. 15, 708-719. 1954

296. TYLER, R. and BEIGELMAN, P.M.: Insulin-resistant diabetci coma. Diabetes (N-Y) 9, 97-99, 1960

297. TYLOR, K.W.: A circulating insulin antagonist in normal human serum and serum from human diabetes. 4e Congrés de la Fédération internationale du Diabéte (Genève 1961) Volume I, 640-642

298. VOLL, A. and KLOSTER, J.: Insulin resistance. Acta med.scand. (Stockh.) 157, 223-232, 1957

299. VALLANCE-OWEN, J. and LUKENS, F.D.W.: Studies on insulin antagonism. in plasma. Endocrin. (Springfield, III) 60, 625-633, 1957

300. VALLANCE-OWEN, J.DENNES, E. and CAMPBELL, P.N.: Insulin antagonism in plamma of diabetic patients and normal sujects. Lancet 1958, II, 336,-338

301. VALLANCE-OWEN, J.: Insulin antagonists. Brit med.Bull.16, 214-218, 1960

302. VORLAENDER, K.O.: Immunologische Vorgänge bei Lebererkrankungen. Buch: Immunopathologie in Klinik und Forschung. 19.1 422-436

303. VALLANCE-OWEN J. and LILLEY M.D.: Insulin antagonism in the plasma of obese diabetics and prediabetic. Lancet 1961, I. 806-807

304. VALLANCE-Owen, J. and LILLEY, M.D.: An insulin antagonist associated with plasma -albumin. Lancet 1961, I, 804-806

305. WISLICKI, L.: Extrainsuläre Glykosurie und Diabetes mellitus. Z.Klin.Med. 119, 745,-753, 1932

306. WATSON, E.M., DICK, W.S.: Some observations concerning on possible insulin-inhibiting substance in urine. Ann.int.Med. 6, 1171-1179, 1933

307. WAYBURN, E.: Complete insulin resistance in diabetes. Amer.J.med.Sci. 190, 157-164, 1935

308. WESSELOW, O.L.V., GRIFFITHS, W.J.: Insulin resistance in diabetes mellitus and the effect of dietary carbohydrate. Quart.J.Med.N.s. 7, 17-28, 1938

309. WIENER, H.J.: Diabetic coma requiring an unprecented amount of insulin Report of a case manifesting extreme insulin resistance. Amer.J.med.Sci, 196, 211-217m 1938.

310. WERNER, H.: Insulinresistenter Broncediabetes. Zbl.inn.Med. 1942, 271-733 737-745, 753-762

311. WESTPHAL, C.: Insulinempfindlichkeit und Insulinresistenz. II.Mitt.Verlängerter Himsworth-Test bei Diabetikern. Dtsch.Arch. Klin.Med. 201, 37-45, 1954

312. WILLIAMS, R.H.: Compounds inhibiting insulin degradation. Diabetes (N-Y) 6, 25-26, 1957

313. WELLS, R.: Remittent insulin-insensitive diabetes. Brit.med.J. 5208-1328-1331, 1958

314, WILLIAMS, R.H., MARTIN, F.B., HENLEY, E.D. and SWANSON, H.E.: Inhibitors of insulin degradation. Metabolism 8, 99-113, 1959

315. WILLEBRANDS, A.F. and SANDWIJK, J.C.: Serum insulin and anti-insulin activity in diabetic acidosis. Clin.chim.Acta (Amst.) 5, 508-519, 1960

316. WRIGHT, P.H.: Insulin-antibodies, Brit.med.Bull. 16, 219-223, 1960

317. WEIGLE, W.O. und DIXON, F.J.: Die biologischen Eigenschaften von Antigen-Antikörpern -Komplexen und ihre pathogene Bedeutung. Immunopathologie in Klinik und Forschung. 1961, 277-295

318. YANKELOWITSCH,T, MASSRY, S. and GITTER, S.: Insulin resistant diabetes with insulin antibodies. A case report. Diabetes (N-Y) 5, 457-461, 1956

319. YALOW, R.S. and BERSON, D.A.: Apparent inhibition of liver insulinase activity and serum fractions containing insulinbinding antibody. J.Clin.Invest. 36, 648-655, 1957

321. ZECKWER, J.T. Resistance to insulin: The response to insulin in rabbits during leukocytosis induced by sodium nucleinate. Arch.of Path. 13, 766-778. 1932.

322. ZIMMERMANN, H.J., MAC MURRAY, F.G., RAPPAPORT, H. and ALPERT, K.: Studies of the liver in diabetes mellitus. II. The significance of fatty metamorphosis and its correlation with insulin sensitivity. J.Labor. a.Clin. Med. 36, 922-928 1950

323. ZIMMERMANN, H.J., PARRISH, A.E., and ALPERT, L.K.: Effect of desoxycorticosterone acetate on insulin sensitivity in diabetes mellitus. Proc. Soc.Exp.Biol.a.Med. 73, 71-82, 1950

324. ZIMMERMANN, H.J., PARRISH, A.E. and ALPERT, L.K.: Effect of ACTH on responsiveness to insulin. Metabolism. 2, 424-433, 1953

L e b e n s l a u f

Am 4. Januar 1934 wurde ich als Sohn von August Kotlorz und seiner Ehefrau Elfriede in Hindenburg O/S geboren.

Das Abitur habe ich am Gymnasium in Hindenburg im Jahre 1951 abgelegt.

Vom Jahre 1951 bis 1957 studierte ich an der Schlesischen Medizinischen Akademie in Hindenburg - Rokitniz und legte dort nach 12-semestrigem Studium mein Staatsexamen ab.

Am 30.9.1957 erhielt ich die Approbation.

Im Anschluss daran war ich 3 Jahre lang an folgenden Krankenhäusern tätig:

1.) Orthopädische- und Unfallabteilung des Städt. Krankenhauses in Hindenburg O/S vom 15.10.1957 - 30.7.1958

2.) Chirurgische Abteilung des Kreiskrankenhauses in Cosel vom 1.8.1958 - 2.8.1960.

Im August 1960 habe ich auf illegalem Wege die Volksrepublik Polen verlassen und kam über Athen /Griechenland und Piding /Obb. nach Nürnberg.

Hier nahm ich eine Gastarztstelle an der Priv.Unfallklinik Dr. Erler an und wechselte 3 Monate später an die Chirurgische Klinik der Städt. Krankenanstalten Nürnberg über.

Fotodruck
– Wiltrud Hogl, Erlangen, Brüxer Straße 9, (Nähe Röthelheimbad) Telefon 1636 –